

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»**

*На правах рукописи*

**МУМИНОВА**

**Камилла Тимуровна**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ПРЕЭКЛАМПСИИ  
ПО ПЕПТИДНОМУ ПРОФИЛЮ МОЧИ**

**Специальность: 14.01.01 - Акушерство и гинекология**

**Диссертация на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Научные руководители:**

**д.м.н., проф. РАН Р.Г. Шмаков**

**к.б.н. Н.Л. Стародубцева**

**Москва, 2019**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. Возможности неинвазивных постгеномных технологий в прогнозировании и ранней диагностике преэклампсии (обзор литературы).....	13
1.1. Патогенетические доказательства плацента-ассоциированного происхождения ПЭ.....	17
1.2. Потенциальные биомаркеры и предикторы ПЭ .....	21
1.3. Пептидом/протеом в изучении ПЭ.....	24
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	35
2.1. Материалы исследования.....	35
2.2. Методы исследования.....	39
2.2.1. Общеклинические методы исследования.....	40
2.2.2. Биохимические методы исследования.....	42
2.2.3. Функциональные методы исследования.....	42
2.2.4. Специальные методы исследования.....	44
2.2.5. Методы математической и статистической обработки данных.....	46
Глава 3. Результаты собственных исследований.....	49
3.1. Клиническая характеристика пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности.....	49
3.1.1. Клинико-anamnestическая характеристика .....	49
3.1.2. Особенности течения беременности у пациенток с гипертензивными расстройствами.....	59
3.1.3. Исходы родов и течение раннего неонатального периода.....	78

3.1.4. Особенности течения послеродового периода и катамнез обследованных женщин.....	86
3.2. Клинико-anamnestическая характеристика пациенток, прошедших комбинированный скрининг первого триместра.....	88
3.2.1. Клинико-anamnestическая характеристика женщин.....	88
3.2.2. Особенности течения беременности .....	94
3.2.3. Исходы родов и течение раннего неонатального периода.....	100
3.3. Роль пептидомного исследования мочи в дифференциальной диагностике гипертензивных расстройств во время беременности.....	103
3.3.1. Выявление характерных пептидных маркеров, позволяющих диагностировать развитие преэклампсии различной степени тяжести.....	107
3.3.2. Дифференциальная диагностика гипертензивных расстройств во время беременности.....	116
3.3.2.1. Сравнение пептидного профиля мочи гипертензивных осложнений беременности, не сопровождавшихся протеинурией (ХАГ, ГАГ), с контрольной группой.....	116
3.3.2.2. Поиск панели пептидов, позволяющей дифференцировать гипертензивные расстройства во время беременности .....	118
3.4. Оценка возможности прогнозирования ПЭ с помощью пептидомного анализа мочи.....	128
Глава 4. Обсуждение полученных результатов.....	132
Выводы.....	150
Практические рекомендации.....	152
Список сокращений.....	153
Список литературы.....	154

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Среди гипертензивных состояний во время беременности, частота которых варьирует от 2 до 30%, преэклампсия (ПЭ) наблюдается в 2-5% беременностей и продолжает оставаться предметом активного научного поиска вследствие весомого вклада в драматические осложнения во время беременности, а также краткосрочные и отдаленные отрицательные последствия на дальнейшее качество жизни женщины. Так, ПЭ по сей день остается одной из основных причин материнской, перинатальной и младенческой смертности и заболеваемости во всем мире [1,2].

Являясь большим акушерским синдромом, ПЭ остается самым загадочным состоянием в акушерстве, поскольку до сих пор нет ясного понимания этиологии и патогенеза заболевания. Этиология, классификация, специфические клинические проявления, профилактика, прогнозирование, ранняя диагностика и акушерский менеджмент ПЭ являются объектом пристального исследования акушеров и представителей фундаментальных наук. Бесспорным является лишь факт последствий перенесенной ПЭ на качество последующей жизни женщины.

Признание двух фенотипических вариантов ПЭ (ранней и поздней) способствовало лучшему пониманию патофизиологии течения и исходов беременности для матери и плода [3-6]. Во всем мире разделительным сроком между ранней и поздней ПЭ является 34 недели беременности. И несмотря на то, что были предложены иные сроки для разделения этих двух заболеваний, такие как 32 и 36 недель [7, 8], наиболее часто используется порог именно в 34 недели [9, 10, 11]. Вероятно, это связано с тем, что после 34 недель значительно снижается неонатальная заболеваемость [12]. Многими исследователями было показано, что ранняя ПЭ характеризуется более тяжелым течением, развитием HELLP-синдрома, эклампсии, значимо чаще ассоциируется с задержкой роста плода и индуцированными преждевременными родами в сравнении с поздней ПЭ [4-6, 10]. При этом ранняя ПЭ осложняет малый процент беременностей,

поскольку в большинстве наблюдений ПЭ развивается после 34 недель, и частота поздней ПЭ достигает 85% [13].

Поскольку гипертензивные расстройства вносят неравнозначный вклад в течение беременности, а наиболее грозным осложнением, сопровождающимся не только гипертензией, но и полиорганной недостаточностью, является ПЭ, то на протяжении многих десятилетий в соответствии с медико-биологическими достижениями своего времени осуществлялись различные подходы с целью раннего выявления и профилактики ПЭ. В последние годы наиболее значимыми в практическом отношении явились результаты исследования по прогнозированию ПЭ в рамках расширенного комбинированного скрининга [14] и эффективности и целесообразности применения аспирина [15]. Несмотря на широкомасштабные исследования, данные работы ограничивались выявлением групп высокого риска развития ПЭ и универсальными рекомендациями. Вместе с тем уровень современных знаний позволяет решить вопросы, связанные не только с возможным риском развития ПЭ, но и предикцией и ранней диагностикой и, что особенно важно, прогнозированием нарастания тяжести заболевания.

Молекулярные детерминанты ПЭ, описанные в литературе, к сожалению, в большей степени расширяли понимание патогенеза ПЭ и подтверждали правильность высказывания, что ПЭ – это болезнь гипотез. Вместе с тем стремительное развитие фундаментальных наук, в особенности «омных» технологий, стимулирует попытки поиска предикторов ПЭ в мельчайших продуктах обмена биологических жидкостей организма. В то же время получить более детальную информацию о функциональном состоянии организма позволяет дальнейший анализ пептидома. С точки зрения трансляционной медицины изменение активности определенных протеаз в результате патологического процесса может привести к изменению пептидного профиля при неизменном составе протеинов, и поэтому протеин или пептид могут служить не только диагностическим маркером заболевания, но и терапевтической мишенью. Комбинация биомаркеров (панель или профиль), охватывающая всю

комплексность заболевания, с большей вероятностью способна точно описать заболевание. Клиническая протеомика продолжает активно развиваться и может внести значимый вклад в персонализированную медицину [16].

### **Степень разработанности темы исследования**

Интерес к изучению пептидома мочи с целью выявления специфических молекул - возможных предикторов или диагностических маркеров ПЭ - связан с имеющей место в подавляющем большинстве случаев корреляцией выраженности протеинурии со степенью тяжести ПЭ и составом мочи, в которой содержатся белки, секретируемые почками, а также те белки крови, которые проходят через гломерулярный фильтрационный барьер [17]. К тому же в моче отсутствуют белки, широко представленные в плазме крови, что облегчает анализ данных [17]. Кроме того, появились обнадеживающие данные о различных концентрациях одних и тех же пептидов при гипертензивных расстройствах во время беременности (ГРБ) [18, 19], что представляет клинический интерес как инструмент дифференциальной диагностики, особенно в отношении ПЭ, которая нередко развивается на фоне сопутствующей почечной, сердечно-сосудистой или аутоиммунной патологии, что усложняет прогнозирование дальнейшего течения и трансформацию в тяжелые формы заболевания. В проведенных до настоящего времени протеомных/пептидомных исследованиях отсутствует одновременная стратификация ПЭ как по времени манифестации, так и по степени тяжести, а также отсутствуют данные о других ГРБ (хроническая и гестационная артериальная гипертензия). Поскольку этиология ранней и поздней ПЭ различна, то и биомаркеры, прогнозирующие их развитие, по-видимому, должны различаться. Более того, обнадеживающие результаты ряда исследований о молекулах, специфичных для ПЭ являются разноречивыми. Пептидомный анализ остается не до конца изученным в области ПЭ и потому заслуживает более глубокого исследования с целью определения уровня экспрессии пептидов, которые могут стать ключевыми биомаркерами в раннем скрининге,

дифференциальной диагностике ГРБ, а также при разработке панели маркеров и предикторов ПЭ.

### **Цель исследования**

Повышение эффективности прогнозирования, ранней диагностики преэклампсии и дифференциальной диагностики гипертензивных состояний во время беременности по пептидному профилю мочи.

### **Задачи исследования**

Для достижения поставленной цели сформулированы следующие задачи:

1. Представить сравнительную клинико-anamnestическую характеристику беременных с гестационными гипертензивными расстройствами.
2. Оценить особенности течения беременности, родов и послеродового периода и состояние новорожденных у обследованных женщин.
3. Провести сравнительный анализ пептидного профиля мочи у пациенток с гестационными гипертензивными расстройствами и на основании полученных результатов разработать панель пептидов-биомаркеров ПЭ.
4. Сопоставить прогностическую значимость панели пептидного профиля мочи у пациенток высокого риска развития ПЭ с результатами комбинированного скрининга I триместра.
5. Разработать алгоритм дифференциальной диагностики гестационных гипертензивных расстройств, а также прогнозирования и ранней диагностики ПЭ.

### **Научная новизна**

Впервые проведено сравнительное исследование пептидома мочи у пациенток с гестационными гипертензивными расстройствами (хроническая артериальная гипертензия (ХАГ), гестационная артериальная гипертензия (ГАГ) и ПЭ на фоне ХАГ), а также с различными фенотипами ПЭ (ранняя: умеренная и

тяжелая, поздняя: умеренная и тяжелая). На основании полученных данных была выявлена панель пептидов, способная достоверно диагностировать ПЭ, при этом чувствительность и специфичность данной панели оказались выше, чем для соотношения sFlt-1/PlGF.

Для каждой исследуемой группы пациенток удалось выявить специфичную панель пептидов, отличающую каждую из групп либо по составу, либо по уровню пептидов.

В результате исследования была показана целесообразность трехэтапного скрининга с целью выявления пациенток с высоким риском развития ПЭ, представляющий собой тщательную оценку клинико-анамнестических данных женщины, комбинированный скрининг I триместра в 11-13 недель с измерением АД и пульсационного индекса в маточных артериях и динамический анализ пептидного профиля мочи с 20 недель в группе пациенток высокого риска развития ПЭ. Согласно полученным данным, в группе высокого риска повышена частота неблагоприятных исходов беременности, включая неразвивающуюся беременность, что, очевидно, также связано с аномальной плацентацией.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Идентифицированная панель пептидов, характерных для ПЭ (чувствительность 93%, специфичность 91%), позволяет прогнозировать и своевременно диагностировать развитие ПЭ.

Определены пептиды, специфичные для тяжелой ПЭ, что делает возможным более пристальным мониторинг состояния беременной и плода с целью определения оптимальных сроков родоразрешения.

При указании на перенесенную ПЭ в анамнезе целесообразно выделить группу женщин для старта превентивных мер (назначение низких доз аспирина) и тщательного обследования с ранних сроков беременности с целью профилактики неблагоприятных исходов (потерь беременности, гипертензивных осложнений, СЗРП).

При наличии или развитии гипертензивного нарушения у беременной рекомендуется проведение серии повторных анализов пептидома мочи в целях доклинической диагностики ПЭ.

Пациенткам с высоким риском развития ПЭ ( $\geq 1:150$ ), по результатам комбинированного скрининга I триместра, рекомендуется динамическое проведение пептидомного исследования мочи с 20-й недели беременности с целью более точного прогнозирования развития данного осложнения.

На основании полученных результатов разработано и внедрено в клиническую практику два современных алгоритма, основанных на проведении пептидомного анализа мочи: ведения пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности и ведения пациенток высокого риска развития ПЭ. Указанные алгоритмы направлены на снижение частоты акушерских осложнений и улучшение перинатальных исходов.

#### **Методология и методы исследования**

Работа выполнялась на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России (директор – профессор, академик РАН Г.Т. Сухих). Клиническая часть работы выполнена в 1-м отделении акушерском патологии беременности (заведующий – д.м.н., профессор З.С. Ходжаева). Специальные методы исследования (пептидомный анализ образцов мочи) выполнены в отделе системной биологии в репродукции ФГБУ «НМИЦ АГП им.В.И. Кулакова» МЗ РФ (заведующий - кан. физ.-мат.наук В.Е. Франкевич), а также в лаборатории масс-спектрометрии биомакромолекул ЦКП "Новые материалы и технологии" ИБХФ РАН (зав. лаб. – д.ф.-м.н. Е.Н. Николаев).

В исследование было включено 187 беременных, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ АГП имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Было получено разрешение локального этического комитета НМИЦ АГП на проведение данного исследования.

В работе использованы следующие методы обследования: клинические (подробный сбор анамнеза, общий и акушерско-гинекологический осмотр), клинико-лабораторные (определение группы крови и резус фактора, анализ крови на антитела к сифилису, ВИЧ, гепатиту В и С, клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением АЛТ, АСТ, ЛДГ и ЩФ, гемостазиограмма, маркеров ПЭ (PLGF, sFlt-1, sFlt-1/PLGF), общий анализ мочи, суточная протеинурия, проба Реберга, мазок на флору из влагалища, бактериологическое исследование посева из заднего свода влагалища), инструментальные (ультразвуковое исследование, доплерометрия, антенатальная кардиотокография). Специальные методы включали пептидомный анализ мочи, поиск генных онтологий пептидов.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Ранняя преэклампсия всегда характеризуется тяжелым течением, которое проявляется либо сразу (80%), либо быстро прогрессирует из умеренной в тяжелую форму (20%). СЗРП и HELLP-синдром достоверно чаще ассоциируются с тяжелыми формами как ранней, так и поздней ПЭ.
2. ПЭ на фоне ХАГ характеризуется повышением АД с конца I триместра, формированием СЗРП в 35%, тяжелым течением, что требует усиления антигипертензивной терапии и в 45% является показанием к досрочному (до 34 недель) родоразрешению. ГАГ является наиболее благоприятным из всех ГРБ для матери, хотя частота СЗРП достигает 15%.
3. Пептидомный анализ мочи позволил выделить панель пептидов, специфичных для ПЭ, а также для ХАГ и ГАГ. Для ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ специфичны 12 пептидов. Чувствительность и специфичность выявленной пептидной панели составила 93 и 91%. Подгруппа из 6 пептидов - фрагментов  $\alpha$ -1-антитрипсина и коллагенов (I и III типов), а также уромодулина, позволяет со 100% диагностической значимостью идентифицировать развитие тяжелой ПЭ.

4. При исследовании пептидома мочи прогнозирование ПЭ возможно с 20-й недели беременности. Динамический пептидомный анализ мочи с 20-й недели имеет высокую чувствительность и специфичность в прогнозировании преэклампсии и может быть включен в алгоритм предикции ПЭ наряду с комбинированным скринингом I триместра

#### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в определении тематики научного исследования, формировании методологической структуры, формулировке цели и задач, подборе пациенток, сборе биологического материала, обобщении, анализе, статистической обработке полученных результатов и публикации результатов исследования. Автор проанализировал данные медицинской документации, выполнил клиническую часть работы и научное обобщение полученных результатов.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2 и 4 паспорта акушерства и гинекологии.

#### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность данных исследования подтверждается количеством пациенток, включенных в исследование (187), а также современными методами статистической обработки.

#### **Апробация результатов**

Основные результаты исследования были представлены на XVII Всероссийском форуме Мать и Дитя (Москва, 2016), на XXV Европейском конгрессе European Congress of the European Board & College of Obstetrics and

Gynecology (Италия, 2017), на XXVI Европейском конгрессе European Congress of the European Board & College of Obstetrics and Gynecology (Франция, 2018), на международном совещании Preterm Birth International Collaborative (PREBIC), Biomarker Summit (Москва, 2018).

В рамках конкурса молодых ученых XVII Всероссийского научнообразовательного форума «Мать и дитя» (Москва, 2016) доклад занял 2-е место.

Работа обсуждена на межклинической конференции (13.12.2018) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (17.12.2018, протокол №15).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Разработанная на основании полученных результатов тактика прогнозирования и ранней диагностики ПЭ используется в практической деятельности отделений ФГБУ "НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова" Минздрава России. Результаты работы представляются клиническим ординаторам и аспирантам в рамках лекционного материала и практических занятий.

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 9 статей - в рецензируемых научных журналах.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, глав собственного исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Работа представлена на 166 страницах, иллюстрирована 17 рисунками и 46 таблицами. Библиографический указатель включает 6 работ на русском и 135 - на английском языках.

## **Глава 1. ВОЗМОЖНОСТИ НЕИНВАЗИВНЫХ ПОСТГЕНОМНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Непрекращающийся интерес к изучению проблемы гипертензивных расстройств во время беременности, в частности, преэклампсии, связан не только с ее серьезным вкладом в патологическое течение беременности, статистику материнской, перинатальной, неонатальной смертности, но и серьезными последствиями для дальнейшего качества жизни женщины [20]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения преэклампсия и эклампсия занимают 3 место среди причин материнской смертности после экстрагенитальной патологии и кровотечения [21]. Согласно ежегодным данным Росстата и Министерства здравоохранения РФ, в 2015 г. в России показатель материнской смертности от преэклампсии и эклампсии составил 1,08 на 100 000 родившихся живыми [22].

Являясь мультисистемным заболеванием неясного генеза, ПЭ встречается только у человека [23]. ПЭ является основной причиной материнской смертности и заболеваемости (в ближайшем и отдаленном будущем), перинатальной смертности, преждевременных родов и задержки роста плода. В настоящее время в силу недостатка надежных диагностических и терапевтических подходов единственным методом лечения ПЭ является родоразрешение.

Несмотря на многочисленность факторов риска ПЭ, основными считаются следующие: возраст матери старше 40 лет и низкий уровень образования, высокий ИМТ, многоплодная беременность, беременность, наступившая в результате ВРТ, первая беременность (относительный риск (ОР) 3,0), хроническая артериальная гипертензия (ОР 7,75), сахарный диабет (ОР 2,0), заболевания сердца или почек (ОР 2,38), анемия тяжелой степени (ОР 2,98), ПЭ в анамнезе (ОР 7,0), ПЭ у родственников первой линии родства (ОР 2-4), антифосфолипидный синдром (ОР 9,0), системная красная волчанка [24, 25]. Что особенно важно, при наличии ПЭ в анамнезе риск обратно пропорционален сроку родоразрешения в предыдущую беременность. Риск ПЭ снижается с увеличением роста матери и у

повторнородящих женщин без истории ПЭ. При этом максимальный протективный эффект отмечен при межгравидарном интервале в 1-2 года и в целом сохраняется более 15 лет [26], однако он отсутствует, если следующая беременность наступает с другим партнером [27, 28].

В настоящее время с целью оптимизации скрининга в Великобритании предлагают проводить его в 2 этапа: сначала оцениваются исключительно материнские факторы, что позволяет направить на следующий этап расширенного скрининга лишь 70% женщин из общей популяции. Авторы также предлагают оценить соматический и акушерский анамнез матери, ее исходное АД и пульсационный индекс маточных артерий. При выявлении высокого риска ПЭ, по результатам первого этапа, на второй будут направлены лишь 30-40% женщин. При этом достигается сопоставимая частота детекции ПЭ, как и при комбинированном скрининге. Таким образом, клинико-анамнестической характеристики женщины достаточно для оптимизации скрининга и получения начального представления о наличии у нее риска развития ПЭ [14].

Известно, что у женщин, перенесших умеренную ПЭ, риск развития артериальной гипертензии повышен в 3,6 раз, а при наличии тяжелой ПЭ в анамнезе - в 6 раз. Более того, при наличии в анамнезе двух беременностей, осложненных ПЭ, риск артериальной гипертензии повышается в 6 раз. Также заслуживает внимания повышение риска тромбоэмболии в 1,5 и 1,9 раз после умеренной и тяжелой ПЭ, соответственно [29]. Однако, самое грозное последствие ранней ПЭ заключается в 20-ти кратном повышении риска смерти женщины от сердечно-сосудистых осложнений [5]. Стоит отметить, что накапливается все больше данных о здоровье детей, рожденных от матерей, перенесших ПЭ. Так, было показано, что в данной группе пациенток выше частота артериальной гипертензии, метаболических нарушений и почти в 2 раза выше риск инсульта во взрослом возрасте [30, 31]. Эти данные свидетельствуют о том, что в группе женщин, перенесших тяжелую и, особенно, раннюю ПЭ, исходы для здоровья как самой женщины, так и ее ребенка значимо хуже. Следовательно,

беременность можно рассматривать как своеобразный тест на «прочность» здоровья и индикатор последующего качества жизни женщины.

В свете вышеизложенного возможность прогнозирования ПЭ становится крайне актуальной задачей современного акушерства. Кроме того, необходимость в эффективном скрининге первого триместра стала очевидной с появлением данных о снижении частоты ранней ПЭ на 90% и частоты ПЭ до 37 недель на 60% при начале приема аспирина до 16 недель в группе женщин высокого риска, по результатам скрининга 1 триместра [32]. Рандомизированные исследования показали безопасность применения аспирина, в частности отсутствие увеличения частоты преждевременной отслойки плаценты и кровотечения у матери [33]. Кроме того, в крупномасштабном исследовании указывается, что длительность пребывания новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии была на 70% меньше в группе женщин, принимающих аспирин, в сравнении с контролем, что, очевидно, связано со снижением частоты родов до 34 недель среди пациенток, получающих аспирин [15]. Однако стоит отметить, что было показано снижение протективного эффекта аспирина в группе женщин с хронической артериальной гипертензией [34].

Прогностическая способность комбинированного скрининга I триместра варьирует от 46,7% до 100% для предикции ранней ПЭ и от 29,4% до 71,1% - для поздней ПЭ [35, 36]. В связи с чем во всем мире предпринимаются попытки оптимизации скрининга в целях повышения точности прогнозирования как ранней, так и поздней ПЭ [37, 38].

В настоящее время широко используется расширенный комбинированный скрининг I триместра для выявления женщин с высоким риском развития ПЭ. Скрининг включает в себя несколько параметров: ультразвуковое исследование, УЗ-доплерометрию маточных артерий, измерение уровней бета-ХГЧ, PAPP-A и плацентарного фактора роста (PlGF), измерение исходного АД женщины, оценку ее физических данных, семейного и личного анамнеза.

При ПЭ гипертензия развивается как результат вазоконстрикции и снижения податливости периферических сосудов. Несмотря на то, что гипертензия является лишь вторичным проявлением ПЭ, это очень важный симптом ввиду его ранней детекции при развитии заболевания. В связи с этим очень важно аккуратное измерение артериального давления (АД) в первом триместре.

Во время нормально развивающейся беременности спиральные артерии проходят через ряд морфологических изменений, которые необходимы для поддержания резкого увеличения притока крови к межворсинчатому пространству. Ученые полагают, что нарушенная инвазия трофобласта в материнские спиральные артерии и трансформация их из узких мышечных сосудов в широкие безмышечные каналы лежат в основе развития ПЭ. Допплерометрическое исследование позволяет неинвазивно оценивать состояние маточно-плацентарной циркуляции. Тот факт, что ухудшение плацентарной перфузии, выражаемое в повышенном пульсационном индексе маточных артерий, ассоциирован с развитием ПЭ, подтверждает гипотезу, что ПЭ является следствием нарушенной плацентации.

Каждый параметр скрининга зависит от веса, роста, возраста, этнической принадлежности женщины, стажа курильщицы, семейного и личного анамнеза ПЭ и наличия хронической гипертензии. Следовательно, данные показатели, каждый по отдельности, измеряется в МоМ. Чем он выше, тем выше риск развития ПЭ. Существует выраженная отрицательная линейная корреляция между МоМ среднего АД, а также МоМ ПИ в маточных артериях и гестационным сроком во время родоразрешения [39].

Сывороточные PAPP-A и PlGF – это два широко изученных биохимических маркера, которые являются перспективными предикторами ПЭ. Протеин-A, ассоциированный с беременностью (PAPP-A), является металлопротеиназой, секретируемой синцитиотрофобластом, которая усиливает митогенное действие

инсулин-подобного фактора роста (ИПФР) путем расщепления комплекса ИПФР-связывающий его белок. Считается, что ИПФР играет важную роль в росте и развитии плаценты. Плацентарный фактор роста (PlGF) представляет собой гликозилированный димерный гликопротеин, член семейства сосудистого эндотелиального фактора роста. PlGF синтезируется в ворсинчатом и вневорсинчатом цитотрофобласте и обладает как васкуло-, так и ангиогенным действием. Снижение уровня этих белков в 11-13 недель свидетельствуют о высоком риске развития ПЭ [40, 41].

Тем не менее, предложенная скрининговая модель более специфична для ранней, чем для поздней ПЭ. Частота выявления пациенток с ПЭ, которые потребуют родоразрешения до 34, 37 и 42 недель составляет 93, 61 и 38%, соответственно, при частоте ложноположительных результатов 10% [42].

### **1.1. Патогенетические доказательства плацента-ассоциированного происхождения ПЭ**

Патогенез ПЭ до конца не ясен, однако в последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в понимании истоков данного осложнения беременности. Плацента всегда была ключевым звеном в этиологии ПЭ, поскольку рождение плаценты приводит к регрессу симптомов [43]. Более того, при пузырьном заносе при избытке клеток трофобласта и отсутствующем плоде частота ПЭ повышена [44].

Гистологическое исследование плацент при ПЭ часто демонстрирует множественные инфаркты плаценты и склероз артериол, что в итоге сужает их просвет [45]. Гипотеза о том, что дефективная инвазия трофобласта ассоциирована с гипоперфузией в маточно-плацентарной системе и в последующем - с развитием ПЭ, подтверждена многими исследованиями [46].

Согласно предложенной двухстадийной модели ПЭ, на 1-й стадии происходит неполноценное ремоделирование спиральных артерий в матке, приводящее к плацентарной ишемии, в последующем, на 2-й стадии, наблюдается

выброс антиангиогенных факторов из ишемизированной плаценты в материнский кровоток, что, в свою очередь, приводит к повреждению эндотелия. Изначально эмбрион имплантируется в материнскую децидуальную оболочку и его питание не обеспечивается напрямую модифицированными сосудами (ремоделированными спиральными артериями) матери. Приблизительно до 10 недели гестации эмбрион развивается в среде с низким уровнем кислорода, получая питательные вещества из желез эндометрия. В сроке около 10 недель материнские сосуды начинают кровоснабжать плаценту, поскольку васкуляризуется вневорсинчатое пространство [47]. Цитотрофобласт плаценты реагирует на начальное низкое давление кислорода путем пролиферации, а на последующее повышенное давление кислорода – снижением пролиферации и дифференцировкой в инвазивный фенотип. Спиральные артерии, будучи изначально маленькими мышечными артериями, резко расширяются в районе децидуальных концов сосудов. Эти расширенные участки теряют эндотелиальный, гладкомышечный слой и внутреннюю эластическую пластину. Эти изменения распространяются до внутренней трети миометрия, что приводит к превращению терминальных концов спиральных артерий в модифицированные неэластичные трубы широкого диаметра, не способные сокращаться в ответ на гуморальные и нервные сигналы [48]. Эти изменения позволяют артериям приспособиться к возрастающему притоку крови вне зависимости от вазомоторных изменений матери для питания развивающегося плода [49]. Частично этот процесс ремоделирования требует, чтобы трофобласт приобрел эндотелиальный фенотип и с его множественными клетками адгезии. При ПЭ, как правило, эти изменения не наблюдаются. Некоторые сосуды подвергаются неполному ремоделированию в децидуальных сегментах, но эти изменения никогда не достигают миометрия, а некоторые сосуды вообще не претерпевают изменений. При нарушении ремоделирования плацента обеднена кислородом, что приводит к состоянию, тождественному ишемии, и усилению оксидативного стресса в периоды прерывистой перфузии. Аномальное ремоделирование сосудов было описано более пяти десятилетий назад у женщин с гипертензией [50]. С тех

пор было показано, что эти нарушения являются центральным патогенетическим фактором при СЗРП, гестационной артериальной гипертензии и ПЭ [49]. Однако у данной теории есть одно ограничение. Оно заключается в том, что эти изменения не специфичны для ПЭ и могут объяснить различия между плацентарной ПЭ и материнской ПЭ. Данное разделение было предложено в 1996 году Ness и Roberts [51]. В дальнейшем была предложена стратификация на раннюю (манифестация до 34 недель беременности) и позднюю (после 34 недель беременности) ПЭ [52]. По-видимому, эти два подтипа заболевания имеют разные этиологию и фенотип. При плацентарной, или ранней ПЭ, причина кроется в неадекватной плацентации в условиях гипоксии, при этом наблюдаются повышенные уровни sFlt-1, сниженные – PlGF и повышенное отношение sFlt-1/PlGF в сравнении с поздней ПЭ [53]. Помимо этого, УЗ-доплерометрия маточных артерий также показала большую точность в предикции ранней, нежели поздней ПЭ. Эти данные свидетельствуют об аномально высоком сопротивлении в маточных артериях, что связано с нарушением физиологической трансформации спиральных артерий [54]. При ранней ПЭ отмечено значительное преобладание повреждений плаценты, особенно в сроках 28-32 недели гестации. При материнской, или поздней ПЭ, истоки заключаются во взаимодействии предположительно нормальной плаценты и материнских факторов, которые сталкиваются с эндотелиальной дисфункцией, что делает плаценту уязвимой к микрососудистым повреждениям. Вероятно, поздняя ПЭ является декомпенсированным ответом в виде дисфункции эндотелия на оксидативный стресс в плаценте. Эндотелиальная дисфункция, являясь одним из факторов системного воспалительного ответа, может приводить к генерализованной вазоконстрикции и сниженной перфузии органов, включая сердце, почки и мозг [55]. Однако поскольку уровень поражения, очевидно, заключается не в плаценте, поздняя ПЭ, как правило, не связана с СЗРП и ассоциирована с лучшими перинатальными исходами.

Эти утверждения подтверждаются данными гистологического исследования плацент. Для более детального понимания следует обратиться к работе Egbor, который изучил плаценты от 20 пациенток с ранней и поздней ПЭ, осложненной СЗРП и без признаков СЗРП. Согласно полученным данным, при ПЭ в отсутствие СЗРП строение плаценты мало отличается от такового при нормально протекающей беременности. При ПЭ, осложненной СЗРП, объем ворсин и площадь терминальных ворсин были снижены в сравнении с контролем, но не отличались от плацент с СЗРП в отсутствие ПЭ. В своем дальнейшем исследовании автор подтвердил полученные данные о том, что плаценты с СЗРП схожи между собой вне зависимости от наличия или отсутствия ПЭ. Главным открытием данного исследования стоит считать тот факт, что несмотря на то, что не было выявлено различий между плацентами от контрольной группы и от пациенток с ПЭ и без СЗРП в доношенном сроке, наблюдались различия между ранней ПЭ без СЗРП и плацентами от преждевременных родов из контрольной группы (снижение объема и площади поверхности терминальных ворсин) [56, 57].

Несмотря на патофизиологические различия между двумя подтипами ПЭ, следует помнить, что они не всегда настолько очевидны, поскольку могут значительно перекрывать друг друга, например, у женщины старшего репродуктивного возраста с сосудистым заболеванием и аномальной плацентацией. Поэтому несмотря на то, что разделение ПЭ на раннюю и позднюю может быть полезным в понимании и прогнозировании заболевания, многие пациенты делят симптомы обеих патологий.

АД в физиологических условиях поддерживается объемом крови, сердечным выбросом и периферическим сопротивлением. Регуляция АД вовлекает нейроэндокринную систему и локальные сосудистые регуляторные системы, включая вазоконстрикторы и вазодилататоры. Во время беременности объем циркулирующей крови увеличивается на 40% и, соответственно, увеличивается сердечный выброс [58]. Периферическое сопротивление снижается не только для поддержания потребностей плода в питательных

веществах, но и для поддержания нормального материнского АД. При ранней и поздней ПЭ гемодинамические показатели матери различаются. Эти различия могут быть выявлены уже в 24 недели гестации. У пациенток с поздней ПЭ повышен сердечный выброс и относительно неизменна общая сосудистая сопротивляемость, в то время как у пациенток с ранней ПЭ сердечный выброс снижен, а сосудистая резистентность повышена [59]. Большой объем литературы, посвященной недостаточной инвазии трофобласта и неадекватному ремоделированию спиральных артерий, указывает на недостаточное снижение материнского периферического сопротивления в качестве механизма патогенеза ПЭ [54].

## **1.2. Потенциальные биомаркеры и предикторы ПЭ**

Некоторые авторы утверждают, что ПЭ является гетерогенной группой клинических синдромов ввиду многообразия ее клинических проявлений и патогенетических механизмов [61].

Учитывая вышеизложенное, ПЭ является актуальной междисциплинарной проблемой. Были предложены различные биохимические маркеры ПЭ, большинство из которых было выделено в связи со специфическими патофизиологическими нарушениями, наблюдаемыми при ПЭ, например, дисфункция плаценты, активация эндотелия и коагуляции и системное воспаление.

Многими исследователями был показан избыточный системный воспалительный ответ материнского организма в группе пациенток с ПЭ [62-64]. Так, было продемонстрировано повышение уровня маркеров системного и сосудистого воспаления (CXCL16, растворимый рецептор ФНО 1 типа (sTNF-R1), моноцитарный хемоаттрактант 1, пентраксин 3 и растворимая молекула сосудистой адгезии 1 (sVCAM-1), IL-17) в данной группе женщин [65]. Важно отметить, что во многих работах наблюдалась положительная корреляция между показателями маркеров воспаления и степенью тяжести ПЭ [66-68].

Тем не менее, поиски новых маркеров системного воспаления не прекращаются [69-73]. Более того, обсуждается роль полиморфизмов генов воспалительного ответа как фактора риска развития ПЭ [74]. До сих пор активно изучается влияние оксидативного стресса на развитие системного воспаления и эндотелиоза [75, 76] несмотря на то, что о вкладе оксидативного стресса в этиологию ПЭ стало известно уже более 20 лет назад [77, 78].

При физиологически протекающей беременности оксидативный стресс в плаценте наблюдается на протяжении всех трех триместров и необходим для поддержания нормального функционирования клеток, включая активацию редокс-чувствительной транскрипции и протеинкиназ [79-81]. Однако по достижении определенного уровня стресса могут развиваться различные осложнения беременности. При ПЭ оксидативный стресс вызван ишемией плаценты и приводит к системному воспалительному ответу и активации материнских эндотелиальных клеток. Как оказалось, во время физиологической беременности наблюдается повышенный, но стабильный уровень оксидативного стресса, который коррелирует с концентрацией ферритина. При повышении уровня супероксида наблюдается повышение ригидности артерий. При ПЭ уровни системного воспаления и супероксида повышены, что приводит к ухудшению эндотелиальной функции.

Эти данные подтверждают теорию о том, что сосудистая функция напрямую связана с выраженностью оксидативного стресса, что также можно использовать в предикции ПЭ [82].

В одной из первых крупных работ, направленных на поиск детерминант ПЭ, охватывался широкий спектр потенциальных молекул-предикторов. Учитывая роль воспаления в эндотелиальной дисфункции, при изучении цитокинов авторы продемонстрировали повышенные уровни интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа в сыворотке крови у пациенток с ПЭ. Далее ученые обнаружили повышение концентрации рецептора интерлейкина-2 уже в 8-10 недель гестации у

пациенток, чья беременность в последующем осложнилась тяжелой ПЭ. В дальнейшем при изучении роли факторов роста в прогнозировании и диагностике ПЭ было показано снижение концентрации PlGF и VEGF у пациенток с ПЭ и, что особенно важно, в первом триместре у той группы женщин, у которых в дальнейшем развилась ПЭ. Также оказалось, что у пациенток с ПЭ повышен уровень лептина в сравнении с контролем. К тому же авторы обращали внимание на повышение концентрации внеклеточной плодовой ДНК в крови женщин, у которых развилась ПЭ. Это наблюдение объяснялось избыточным апоптозом трофобласта в результате оксидативного стресса с последующим попаданием обломков клеток трофобласта в кровотоки матери, в связи с чем становится возможной детекция фетальной ДНК [83]. Что интересно, недавно появились данные о том, что уровень внеклеточной плодовой ДНК способен достоверно различить тяжелую ПЭ и HELLP-синдром [84].

Наиболее изученными в патогенезе ПЭ являются ангиогенные молекулы, так как неоангиогенез является залогом нормальной плацентации. Например, согласно результатам скрининга 1-го триместра, оказалось, что белки PAPP-A, PP13, sFlt-1, пентраксин и ингибин-А ассоциированы с развитием ПЭ. Что касается белков PlGF, бета-ХГ и растворимого эндоглина, то подобной корреляции продемонстрировано не было. Отдельного внимания заслуживает тот факт, что уровни PAPP-A, PlGF, PP13, растворимого эндоглина и ингибина-А были связаны с развитием ранней ПЭ, в то время как с развитием поздней ПЭ – только растворимый эндоглин и ингибин-А [85]. Эти данные в очередной раз свидетельствуют в пользу наличия двух фенотипических вариантов ПЭ. Однако основной недостаток вышеуказанных про- и антиангиогенных молекул заключается в том, что изменение их уровня также наблюдается при других патологиях, например, при СЗРП [86].

Разными авторами было показано, что концентрация тех или иных биомаркеров либо повышена, либо снижена в изучаемом биоматериале даже до развития симптомов ПЭ. Однако результаты опубликованных работ разноречивы

и ни один из предложенных маркеров так и не показал достаточной чувствительности и специфичности, что позволило бы выделить пациенток высокого риска, которым потребуются более пристальное наблюдение или раннее начало профилактической терапии во время беременности.

Следует отметить, что все известные прогностические маркеры ПЭ разработаны в основном для ранней ПЭ. Повышение резистентности в маточных артериях в I триместре также является скрининговым тестом именно для ранней ПЭ.

Таким образом, исследования, посвященные плацентарной теории патогенеза ПЭ, молекулярным детерминтам и ангиогенным факторам, играющим важную роль в клинической манифестации ПЭ, явились предпосылкой для поиска вероятных предикторов данного осложнения беременности.

### **1.3. Пептидом/протеом в изучении ПЭ**

Являясь большим акушерским синдромом, ПЭ представляет собой комплексное заболевание как результат воздействия генетических, физиологических и внешних факторов. Поэтому оправдано междисциплинарное изучение данной патологии.

В последнее время в научном мире активно развивается применение постгеномных омиксных технологий, составляющих основу персонализированной медицины. Так называемые ОМИКи (OMICs) являются реальными ускорителями мировой науки. Это – большая шкала изучения полных (завершенных) биологических процессов. К ОМИКам относятся: геномика (анализ генома человека), транскриптомика (анализ транскриптов с генов путем анализа всех матричных РНК), протеомика (анализ конечных продуктов генов – белков) и метаболомика (анализ метаболитов, продуктов распада белков). Всеобъемлющая интерпретация этих обширных и комплексных данных позволяет более точно изучать и понимать патогенез заболевания. Стоит напомнить, что экспрессия генов в организме, а именно в различных его компартментах и

органах, постоянно меняется, что свидетельствует об индивидуальности каждого пациента и необходимости динамического контроля за исследуемыми параметрами.

Ключевое отличие протеомики заключается в том, что анализируется конечный продукт гена и, таким образом, можно утверждать об участии данного гена в изучаемом процессе. Методы протеомики делают возможным одновременный анализ тысяч различных молекул, что способствует более глобальной и объективной оценке потенциальных диагностических и прогностических молекул, сопровождающих клиническую картину заболевания или предшествующих ей. Вместе с тем, белок является достаточно крупной молекулой и его специфичность для какого-либо заболевания определить сложно. Поэтому интерес исследователей сконцентрировался на пептидоме, который представляет собой натурально образованные пептиды и фрагменты протеолиза белков с низкой молекулярной массой, ниже 10 кДа [87]. Пептиды являются результатом взаимодействия протеинов в рамках молекулярного патогенеза заболевания и могут обладать биологической активностью, отличной или даже противоположной активности их протеина-предшественника.

Следует признать, что изучение протеома и пептидома при различных нозологиях является перспективным направлением науки, особенно в свете того, что учеными разных стран были показаны специфические панели белков/пептидов, характерные для пациенток с ПЭ.

Так, в одной работе говорилось о повышении концентрации фрагментов белков альфа1-антитрипсина, альфа1-микроглобулина, кластерина и гаптоглобина в сыворотке крови пациенток с ПЭ [88]. В другом исследовании оказалось, что для ПЭ специфичны белки: альфа-2-HS-гликопротеин, кислото-лабильная субъединица инсулин-подобного фактора роста (ИПФР), альфа-1-микроглобулин [89].

Согласно данным крупного обзора 2015 года [90], в сыворотке крови пациенток с ПЭ было обнаружено 52 специфических пептида, фрагмента 14 белков-предшественников, к которым относились фибриноген-альфа, альфа-1-антитрипсин, аполипопротеин-1, кининоген-1, тимозин-бета-4, тяжелая цепь H4 ингибитора интер-альфа-трипсина. По результатам анализа геномной онтологии, указанные белки были задействованы в различных процессах: в активации рецептора печени X, сигнальных путях атеросклероза, а также эндоцитоза, ответной реакции на раздражитель, синтезе ИЛ-12 макрофагами, системе гемостаза, внутреннем пути активации протромбина. Возможно, именно эти белки и пептиды впоследствии и обуславливают развитие соматической патологии у женщин, перенесших ПЭ.

В другом недавнем исследовании также был проведен сравнительный анализ сыворотки крови здоровых женщин и пациенток с ПЭ, по результатам которого было выявлено 24 различно экспрессируемых пептида: усиление экспрессии имело место у 21 и снижение – у 3 из их числа [91]. При анализе геномной онтологии с использованием базы данных GO (gene ontology) оказалось, что детектированный 21 пептид участвуют в формировании фибрилл и сетей коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса. Стоит отметить, что внеклеточный матрикс состоит в основном из разных типов коллагена, протеогликанов и гликопротеинов, взаимодействие которых с клеточными рецепторами оказывает влияние на основные клеточные программы, включая рост, дифференцировку, миграцию и выживаемость.

При сравнении протеома плаценты пациенток с ПЭ и контрольной группы были обнаружены 180 различно экспрессируемых белка, которые, по данным анализа геномной онтологии, участвуют в процессах ангиогенеза, апоптоза, оксидативного стресса, гипоксии, формирования плаценты [92].

Ряд авторов на основании полученных результатов своих работ утверждают о возможности надежной диагностики и предикции ПЭ. Анализ научной

литературы показал, что, несмотря на разноречивость результатов исследований, во многих из них встречается определенный набор биомаркеров, таких как эндоглин, альфа-1-антитрипсин, альфа-2-НС-гликопротеин, фибриноген, плазминоген, различные аполипопротеины и ИПФР-связывающий протеин [93]. Приоритетным направлением исследований разных стран является создание надежной и легко воспроизводимой панели маркеров ПЭ, способных достоверно прогнозировать развитие заболевания. Наиболее перспективными кандидатными молекулами считались кислото-лабильная субъединица инсулиноподобного фактора роста, плацентарный фактор роста, эндоглин, ADAM12, молекула адгезии клеток меланомы, селенопротеин Р, белок внеклеточного матрикса-1, мультимерин-2 [94].

В последние годы появляется все больше работ, посвященных поиску предикторов ПЭ в 1-м триместре беременности. И, судя по результатам, полученные данные обладают высокой чувствительностью и специфичностью. Так, была обнаружена панель из 39 кандидатных молекул, характерных для пациенток, у которых в итоге развилась ПЭ [95]. Из выявленных 39 было идентифицировано 19 пептидов. В группе пациенток, у которых развилась ПЭ, отмечалось снижение пептидов, относящихся к белкам комплемента 3 и бета-фибриногена, и повышение - ингибитора альфа-трипсина. Комбинирование детерминированных 19 пептидов позволило выявить 4 панели кандидатных маркеров с площадью под кривой более 0,8.

При анализе образцов плазмы крови беременных в 11-13 недель в сопоставлении с исходами беременности была выявлена группа из 12 протеинов в группе пациенток, у которых развилась ранняя ПЭ [96]. Стоит подчеркнуть, что среди выявленных белков альфа1-антитрипсин (также известный как SERPINA1) является белком острой фазы, основной функцией которого является защита тканей от протеолитических ферментов в результате воспалительного процесса. Таким образом, его концентрация повышается в ответ на воздействие инфекции или травмы тканей. По уровню данного белка в клинике оценивают степень

воспаления и осуществляют дифференциальную диагностику воспалительных заболеваний. Однако важно отметить, что повышенный уровень альфа1-антитрипсина также наблюдался у пациентов с сердечнососудистыми заболеваниями, в частности с гипертензией [97]. Гаптоглобин является белком острой фазы и антиоксидантом, предотвращающим реакции окисления железа гема путем связывания гемоглобина. Данный белок синтезируется в печени, однако в недавних работах заявлялось о его выработке также в эндометрии и децидуальной оболочке. Более того, была показана его ангиогенная роль в системном васкулите [98]. Альфа1-микроглобулин, белок низкой молекулярной массы, синтезируется гепатоцитами и быстро распределяется по кровотоку во внесосудистый компартмент. В норме этот белок полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах почек, однако у пациенток с ПЭ альфа1-микроглобулин свободно выводится с мочой, что является симптомом эндотелиальной дисфункции. Кроме того, при окислительном стрессе синтез данного белка повышается в результате воздействия активных форм кислорода [99].

Стремительные успехи молекулярно-биологических наук способствовали поискам неинвазивных предикторов и маркеров различных патологических состояний. По-видимому, при ПЭ наиболее перспективной биологической средой для анализа является моча, поскольку протеинурия патогномонична для данного заболевания, но в отсутствие предшествующей патологии мочевыводящих путей. В то же время Американский колледж акушеров-гинекологов исключил протеинурию в качестве диагностического критерия, хотя и признает ее значение в тяжести клинических проявлений и осложнений ПЭ [100].

Многие исследователи, стремясь выявить неинвазивные маркеры ПЭ, сфокусировались на пептидоме мочи как материале для анализа. Наиболее изучена данная тема была в работах Buhimschi и соавт., которые являлись одними из первых, кто анализировал пептидом мочи пациенток. Авторы обнаружили, что пациенткам с тяжелой ПЭ свойственен определенный паттерн

пептидов, который позволяет осуществлять дифференциальную диагностику гестационных гипертензивных состояний и предикцию нарастания тяжести заболевания [18]. В частности, как оказалось, пептиды белков альфа-1-антитрипсина и альбумина наблюдаются в моче женщин до клинической манифестации ПЭ. Carty и соавт. также сконцентрировались на исследовании пептидома мочи. Ими была обнаружена определенная группа пептидов у женщин в 28 недель беременности, у которых в последующем развилась ПЭ. Белками-предшественниками для данных пептидов являлись фибриноген, коллаген и уромодулин [101].

Важно отметить, что схожие результаты были получены в работах отечественных исследователей. При сравнительном анализе пептидома мочи пациенток с тяжелой ПЭ и женщин с физиологически протекающей беременностью оказалось, что для тяжелой ПЭ характерны пептиды – фрагменты  $\alpha$ -цепей альфа-антитрипсина (14 пептидов), коллагена типов I и III (6 пептидов) и уромодулина (7 пептидов) [102].

Еще одним открытием, сделанным в дальнейших работах Vuhimschi и соавт., оказалась конгофилия мочи пациенток с ПЭ. Данное свойство выявляется при окрашивании мочи Конго красным и говорит о нарушении пространственного строения белка, в результате чего накапливаются амилоидные агрегаты [103]. Специальный краситель Конго красный широко используется для выявления амилоидных отложений в клетке. Таким образом, авторы продемонстрировали возможность выявления белков с неправильной конформацией при помощи этой краски ввиду их сходства с амилоидом. Более того, оказалось, что интенсивность и стойкость окрашивания мочи прямо пропорциональны степени тяжести ПЭ. Согласно авторам, благодаря данному простому тесту возможна не только диагностика ПЭ, но и ее предикция у пациенток с хронической артериальной гипертензией. Также была показана целесообразность проведения данного теста в прогностическом развитии тяжелой ПЭ, которая требует срочного родоразрешения. Стоит также отметить, у

пациенток с атипичным течением ПЭ (без протеинурии) наблюдалась конгофилия задолго до появления симптомов заболевания. В своей работе авторы заключают, что ПЭ относится к заболеваниям, обусловленным нарушением конформации белка, поскольку, помимо конгофилии, у пациенток с ПЭ также наблюдается нарушение регуляции протеолиза, который участвует в деградации белков-предшественников амилоида. В доказательство высказанной теории было показано наличие амилоидоподобных белков, синтезированных из белков-предшественников амилоида, в моче пациенток с ПЭ. Ученые связывают избыточное количество пептидов альфа-1-антитрипсина и альбумина с дисбалансом между протеолизом и антипротеолизом (наподобие синтеза бета-амилоида из белка-предшественника у пациентов с болезнью Альцгеймера).

Нарушенный процесс клиренса белков с неправильной конформацией у пациенток с ПЭ подтверждается повышенным уровнем белков-предшественников амилоида в плаценте в данной группе пациенток. Таким образом, протеинурия при ПЭ может рассматриваться не только как результат нарушения целостности гломерулярного барьера, но и как дополнительный способ удаления агрегатов белка. Важно добавить, что при сахарном диабете, хронических аутоиммунных, сердечнососудистых заболеваниях или заболеваниях почек, а также у женщин старшего репродуктивного возраста также наблюдается повышенный уровень неверно свернутых белков [104].

Таким образом, авторы предложили использовать свойство конгофилии как критерий диагностики и предикции ПЭ вместо протеинурии. Это обосновывается тем, что используемые в настоящее время методы оценки протеинурии не позволяют проводить качественный анализ белков с нарушенной конформацией, что, по мнению авторов, является процессом, более тесно связанным с патогенезом ПЭ, чем протеинурия в целом.

Конгофилия свидетельствует о нестабильности протеина и отражает присутствие амилоидного белка, который представляет собой агрегаты

неправильно свернутых белков, вовлеченных в патофизиологические процессы развития ПЭ. Более 10 лет назад появилось мнение о том, что растворимые олигомеры амилоида, являясь первичным токсичным агентом, вовлечены в патогенез различных заболеваний [105]. В 2016 г. McCarthy и соавт. детально изучили данный феномен в различных группах женщин: с ПЭ, с хронической и гестационной артериальной гипертензией, с СКВ, с хронической болезнью почек (ХБП), с ПЭ, развившейся на фоне ХБП или на фоне хронической артериальной гипертензии, небеременные женщины с СКВ с люпус-нефритом и без. В группу контроля были включены небеременные женщины без соматической патологии. Повышенный уровень конгофилии мочи был отмечен в группах ПЭ, ХБП и ПЭ на фоне ХБП, а также у небеременных женщин с люпус-нефритом. Более того, авторы обнаружили, что степень конгофилии прямо пропорциональна соотношению протеин/креатинин [106].

Ученые полагают, что в результате стресса в эндоплазматическом ретикулуме плаценты и других клеток происходит активация пути, в котором участвуют белки с нарушенной конформацией. Это является стандартным механизмом клеточной защиты, который приводит к удалению из клетки несвернутых или неправильно свернутых белков, чтобы предотвратить накопление потенциально токсических молекул. Активация ответа, вовлекающего неверно свернутые белки, была доказана в патогенезе ранней, но не поздней ПЭ [107].

Учитывая доказанную роль белков с неправильной конформацией в патогенезе ПЭ, ученые полагают, что степень окраски мочи Конго красным является более специфичным тестом, чем суточная протеинурия. В связи с легкой воспроизводимостью и низкой стоимостью данного теста даже было предложено использовать его в рамках приложения на смартфоне для диагностики заболевания в странах с низким уровнем дохода [108]. Проведение теста “Конго красная точка” возможно без вовлечения обученного персонала или подключения к интернету. Пациентке требуется минимум материала: краситель Конго красный

и нитроцеллюлозная бумага, на которую наносятся отдельные капли мочи, окрашенной данным методом. Спустя 2 минуты после обработки загруженного изображения смартфон характеризует степень окраски мочи.

В связи с вышеизложенным методы протеомики/пептидомики зарекомендовали себя как перспективный инструмент не только диагностики, но и прогнозирования ПЭ. Это положило начало ряду исследований протеома и пептидома беременных в динамике, начиная с ранних сроков беременности. Так, после выявления 2145 различно экспрессируемых пептидов в плацентах от здоровых беременных и пациенток с ПЭ, Mary S и соавт. на следующем этапе своего исследования изучили протеом плазмы пациенток на сроках 26-30 недель. В результате было отмечено двукратное повышение уровня аполипопротеинов А-I и А-II и снижение – гаптоглобина и гемопексина в 1,8 раз в группе пациенток с ПЭ [109].

В другом исследовании анализ плазмы проводился в сроках 11-13 недель. По результатам данной работы оказалось, что у пациенток, развивших ПЭ (n=24), были повышены уровни цистатина-С, sVCAM-1 и паппализина-1 в сравнении с женщинами из группы контроля (n=48). Однако при дальнейшем анализе было показано, что лишь концентрация цистатина-С повышала точность предикции ПЭ в первом триместре [110].

Цистатин-С является ингибитором протеиназ. Повышение его уровня при ПЭ подтверждает гипотезу о том, что баланс между продукцией протеиназ трофобластом и активностью ингибиторов протеиназ в децидуальной оболочке может играть важную роль в развитии трофобласта. Следовательно, нарушенное равновесие в данной системе может предрасполагать к неправильному формированию трофобласта и развитию ПЭ.

Еще одна работа была посвящена изучению белков плазмы и сыворотки крови пациенток в 12 недель беременности. Авторами было показано повышение уровня 10 из 64 различно экспрессируемых протеинов в группе пациенток,

развивших ПЭ, в сравнении с контрольной группой (каждая группа включала по 6 пациенток). Среди этих белков были кластерин, фибриноген, фибронектин и ангиотензиноген [111].

В то же время, учитывая большую распространенность поздней ПЭ, некоторые авторы сосредоточились на поиске протеомных предикторов именно этого типа заболевания. Было проведено продольное исследование, в котором ученые брали в динамике образцы плазмы, начиная с 8 недель гестации. В итоге 76 пациенток развили позднюю ПЭ, и 90 женщин вошли в группу контроля. Было обнаружено 1125 протеинов. Как оказалось, в сроках 8-16 недель, а также 16-22 недели лучшей прогностической способностью обладал лишь один белок (в частности, повышение его уровня) – матриксная металлопротеиназа-7 - с чувствительностью 70% при частоте ложноположительных результатов 20%. После 22-й недели беременности плацентарный фактор роста (а именно, его снижение) доказал лучшую эффективность, идентифицируя 33-50% пациенток, которые разовьют позднюю ПЭ. При этом, начиная с 22 недель, белки, прогнозирующие развитие тяжелой поздней ПЭ, отличались от белков-предикторов умеренной формы заболевания. В заключение авторы предположили, что для лучшей эффективности скрининга может потребоваться двухэтапная модель диагностики [112].

Однако стоит возвратиться к прорывному в отношении диагностики и прогнозирования ПЭ исследованию Buhimschi и соавт. 2008 года. В данной работе, согласно авторам, был обнаружен уникальный для ПЭ пептидный профиль, который выявлялся за 10 и более недель до манифестации заболевания в моче исследуемых пациенток. В данное исследование было включено 15 женщин с высоким риском развития ПЭ, из которых в дальнейшем 3 развили данное заболевание, и 4 - с низким. Обнаруженные пептиды относились к белкам SERPINA-1 и альбумин. Эти данные свидетельствуют о том, что моча пациенток, как и плазма, может быть надежным биоматериалом для проспективных исследований, направленных на выявление маркеров-предикторов ПЭ [18].

Учитывая сложный этиологический каскад ПЭ, неэффективные попытки поиска одного маркера-предиктора ПЭ, связаны с ее многофакторностью и многокомпонентностью. Вполне вероятно, что поиск панели маркеров может оказаться более эффективным. Для этой цели требуются новые методы анализа, и ОМИКи предлагают информативные инструменты к пониманию комплексных биологических процессов.

Технологии протеомики и пептидомики дают возможность обнаружения множества маркеров, и это было тщательно изучено в отношении различных осложнений беременности [113]. К сожалению, определение маркеров ограничено биологическим материалом, размером выборки и примененными технологиями. Несмотря на то, что плацентарная ткань, очевидно, отражает патофизиологию заболевания, она не доступна для исследования до момента родоразрешения женщины. И хотя в сравнении с плацентой анализ плазмы проще, этот подход также имеет свои недостатки. Во-первых, в плазме присутствуют белки с высокой концентрацией, что затрудняет анализ данных. Во-вторых, забор и дальнейшая обработка плазмы является технически более сложным процессом. Таким образом, моча представляет собой наиболее удобный и наименее инвазивный материал для исследования.

Полученные данные ряда авторов свидетельствуют о реальных перспективах данного подхода. Вероятно, необходима разработка комбинации маркеров для предикции гипертензивных нарушений во время беременности и ПЭ, в частности. Даже в популяции, кажущейся гомогенной, ПЭ все же представляет собой целый спектр заболеваний, различных по степени тяжести, срокам дебюта и развившимся осложнениям. Обнаружение надежной панели маркеров ПЭ сделает возможным, помимо прочего, ее плотный мониторинг, оценку эффективности лечения и определение срока оптимального родоразрешения у каждой беременной, что и входит в понятие персонафицированного акушерского подхода.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материалы исследования

Работа выполнялась в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН Г.Т. Сухих). Клиническая часть работы выполнена в 1-ом отделении акушерском патологии беременности (заведующий – доктор мед. наук, профессор З.С. Ходжаева). Специальные методы исследования (пептидомный анализ образцов мочи) осуществлялись с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией в отделе системной биологии в репродукции ФГБУ «НМИЦ АГП им.В.И. Кулакова» МЗ РФ (заведующий - кан. физ.-мат.наук В.Е. Франкевич), а также в лаборатории масс-спектрометрии биомакромолекул ЦКП "Новые материалы и технологии" ИБХФ РАН (зав. лаб. – д.ф.-м.н. Е.Н. Николаев).

Сбор материала осуществлялся с ноября 2016 года по июнь 2018 года.

В исследование было включено 187 беременных, которые были разделены на 7 групп; распределение беременных представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение беременных по группам

Группы/ подгруппы	Характеристика групп/подгрупп	Количество беременных
I группа	Ранняя преэклампсия (РПЭ)*	25
IA подгруппа	Ранняя умеренная преэклампсия (РуПЭ)	5
IB подгруппа	Ранняя тяжелая преэклампсия (РтПЭ)	20
II группа	Поздняя преэклампсия (ППЭ)**	40
IIA подгруппа	Поздняя умеренная преэклампсия (ПуПЭ)	20
IIB подгруппа	Поздняя тяжелая преэклампсия (ПтПЭ)	20
III группа	Гестационная артериальная гипертензия (ГАГ)	20
IV группа	Хроническая артериальная гипертензия (ХАГ)	20
V группа	ПЭ на фоне ХАГ	20

VI группа	Неосложненная беременность (контроль)	40
VIA подгруппа	Низкий риск ПЭ по результатам комбинированного скрининга I триместра	20
VII группа	Высокий риск ПЭ по результатам комбинированного скрининга I триместра	22
Всего		187

\*ПЭ, развившаяся до 34 недель беременности

\*\* ПЭ, развившаяся после 34 недель беременности

Следует отметить, что ни у одной пациентки из группы ХАГ при наступлении беременности не было необходимости в назначении антигипертензивных препаратов, а подгруппа VIA была сформирована из пациенток контрольной группы, у которых был выявлен низкий риск развития ПЭ в процессе проведения комбинированного скрининга I триместра.

Согласно многочисленным исследованиям, клиническим рекомендациям и протоколам ведущих мировых акушерских ассоциаций, ПЭ - это мультисистемное расстройство, развивающееся во второй половине беременности (после 20-й недели) и характеризующееся артериальной гипертензией (АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст.) в сочетании с протеинурией ( $>0,3$  г/л в суточной моче), нередко, отеками, и проявлениями полиорганной/полисистемной дисфункции/недостаточности .

Диагноз тяжелой ПЭ устанавливался при наличии одного или более из следующих симптомов [114]:

- САД 160/100 мм рт.ст. и выше, измеренное как минимум дважды с интервалом 6 ч. в горизонтальном положении беременной;
- протеинурия 5 г/сут и более или 3+ в отдельных порциях;
- олигурия - 500 мл мочи в сутки и менее;
- боли в эпигастрии или правом подреберье;
- отек легких или легочная недостаточность;
- нарушение функции печени;

- неврологическая симптоматика;
- тромбоцитопения;
- задержка роста плода.

Комбинированный скрининг первого триместра включает в себя оценку материнских факторов риска ПЭ по данным семейного и собственного анамнеза, рост и вес матери, среднее АД матери, УЗ-исследование плода, измерение пульсационного индекса в маточных артериях, измерение уровней бета-ХГЧ и PAPP-A.

Нами были подробно изучены особенности семейного и собственного анамнеза с акцентом на наличие сердечно-сосудистых заболеваний, предшествующих тромботических состояний, заболеваний почек, ожирения, сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, системных заболеваний, наличие ПЭ в анамнезе у повторнородящих, социальный статус, исходная клиническая характеристика, акушерско-гинекологический анамнез, возраст беременной, течение беременности, особенности и исход родов.

**Критерии включения для всех участников исследования:**

- Информированное согласие на участие в исследовании.
- Возраст пациенток 18-40 лет.
- Одноплодная спонтанная беременность.

**Критерии включения для пациенток с ранней умеренной ПЭ исследования:**

- Манифестация ПЭ до 34 нед.
- АД  $\geq$  140/90 мм рт.ст., но  $<$  160/110 мм рт.ст.
- Протеинурия  $>$  0,3 но  $<$  5 г/сут.

**Критерии включения для пациенток с ранней тяжелой ПЭ исследования:**

- Манифестация ПЭ до 34 нед.

- АД  $\geq$  160/110 мм рт.ст.
- Протеинурия  $>5$ г/сут.
- Повышение уровня АЛТ, АСТ более 2-х раз от нормы
- СЗРП (масса плода  $<10$  процентиля)
- Тромбоциты  $<100 \times 10^9$ /л
- Олигурия
- Неврологические симптомы

**Критерии включения для пациенток с поздней умеренной ПЭ исследования:**

- Манифестация ПЭ после 34 нед.
- АД  $\geq$  140/90 мм рт.ст. , но  $<160/110$  мм рт.ст.
- Протеинурия  $> 0,3$  но  $< 5$  г/сут.

**Критерии включения для пациенток с поздней тяжелой ПЭ исследования:**

- Манифестация ПЭ после 34 нед.
- АД  $\geq$  160/110 мм рт.ст.
- Протеинурия  $>5$ г/сут.
- Повышение уровня АЛТ, АСТ более 2-х раз от нормы
- СЗРП (масса плода  $<10$  процентиля)
- Тромбоциты  $<100 \times 10^9$ /л
- Олигурия
- Неврологические симптомы

**Критерии включения для пациенток с высоким риском развития ПЭ исследования:**

- Прохождение комбинированного скрининга I триместра
- Риск ПЭ до 34 или до 37 недель  $> 1:150$

**Критерии невключения для всех участников исследования:**

- Многоплодная беременность

- Беременность, наступившая после ВРТ
- Сахарный диабет
- Трансплантированные органы
- Аутоиммунные заболевания
- Онкологические заболевания
- Заболевания почек в стадии декомпенсации

**Критерии исключения для всех участников исследования:**

- Хромосомные аномалии у плода
- Врожденные пороки развития плода
- Антенатальная гибель плода

В группах высокого и низкого риска ПЭ забор мочи производился в динамике: в 11-13 нед., 16-18 нед., 20-24 нед., 30-34 нед. беременности.

Для пептидомного анализа проводился забор второй утренней порции мочи, средняя струя после предварительных гигиенических процедур. Через 20 минут после сбора мочи образцы центрифугировали в течение 10 минут с ускорением 2000g, при 4 0С, для удаления клеточного дебрита. Супернатант хранился при -80 0С. Пептиды выделялись методом гель-фильтрации и анализировались ВЭЖХ-МС/МС в полном соответствии с протоколами разработанными авторами ранее [114-116].

## **2.2. Методы исследования**

Основными принципами при проведении исследований были следующие:

1. Подробное изучение семейного и личного анамнеза пациенток, в частности наличие перенесенной ПЭ, СЗРП, антенатальной гибели плода в прошлые беременности.
2. Анализ течения и исходов беременности, раннего неонатального периода во всех изучаемых группах.

3. Сопоставление клинико-anamnestической характеристики беременных, течения беременности, срока и исхода родов с результатами комбинированного скрининга 1-го триместра, иммунологического исследования про- и антиангиогенных факторов, пептидомного исследования мочи.

### **2.2.1. Общеклинические методы исследования**

У всех пациенток изучались данные семейного и собственного анамнеза в отношении ПЭ и наличия кардиоваскулярных расстройств. Тщательно изучался соматический анамнез и данные клинико-лабораторного обследования. При изучении акушерско-гинекологического анамнеза учитывались особенности менструальной функции, особенности течения и исходы предыдущих беременностей (наличие в анамнезе медицинских аборт, самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся беременностей, антенатальной гибели плода, преждевременных родов, оперативных вмешательств), а также осложнения во время данной беременности (СЗРП, ГСД и др).

Объективное обследование включало общий осмотр, измерение массы тела и роста с последующим определением ИМТ и типа телосложения. Также оценивалось состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, пищеварительной, эндокринной и мочевыделительной систем.

При наружном акушерском исследовании определяли положение, предлежание, позицию плода, характер его двигательной активности, определяли частоту сердечных сокращений плода, измеряли окружность живота и высоту стояния дна матки, также определяли соответствие размеров матки сроку гестации.

Измерение АД производилось ртутным тонометром по методу Н.С. Короткова спустя 5 минут после отдыха пациентки, в положении сидя в удобной позе, рука находилась на столе на уровне сердца. Нижний край стандартной манжеты (ширина 12-13 см, длина 35 см) располагался на 2 см выше локтевого сгиба. Размер манжеты соответствовал окружности плеча. При этом момент

появления первых звуков соответствовал I фазе тонов Короткова и отражал систолическое АД, в фазу V тонов Короткова (прекращение) фиксировалось диастолическое АД. АД измерялось в состоянии покоя (после 5-ти минутного отдыха) 2 раза с интервалом не менее минуты; при разнице равной или более 5 мм рт ст производили одно дополнительное измерение, при этом два последних значения усреднялись. Измерение АД производилось на обеих руках, и учитывались более высокие значения. Показатели АД фиксировались с точностью до 2 мм рт ст. Степень повышения уровня АД и выраженности протеинурии устанавливались согласно принятой классификации (таблицы 2 и 3).

Таблица 2

## Классификация степени повышения уровня АД у беременных

Категории АД	САД		ДАД
Нормальное АД	$\leq 140$	И	$\leq 90$
Умеренная АГ	140-159	и/или	90-109
Тяжелая АГ	160	и/или	110

Таблица 3

## Классификация ПЭ в зависимости от уровня ПУ

Фенотип ПЭ	Уровень ПУ
Умеренная ПЭ	$> 0,3$ но $< 5$ г/л (в сутки)
Тяжелая ПЭ	$> 5$ г/24ч или $> 3$ г/л в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 ч. или значение «3+» по тест-полоске

Все пациентки проходили стандартное обследование: определение группы крови и резус-фактора, клинические и биохимические анализы крови, гемостазиограмма, общий анализ мочи, оценка суточной протеинурии (по

показаниям), маркеры ПЭ (по показаниям): соотношение sFlt-1/PlGF, проба Реберга, СМАД, анализ мазка и бактериологическое исследование влагалищного отделяемого, УЗИ с доплерометрией, КТГ.

### **2.2.2. Биохимические методы исследования**

Определение содержания общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, калия, натрия, хлора, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), термостабильной фракции щелочной фосфатазы (ТЩФ) в сыворотке крови осуществлялось на биохимическом анализаторе «Ультра», производства фирмы «КОНЕ» (Финляндия) с использованием стандартных компьютерных программ и реактивов. Концентрацию PlGF и sFlt-1 в сыворотке крови беременных женщин определяли с помощью электрохемилюминесцентных диагностических тест-систем Elecsys PlGF и Elecsys sFlt-1 концерна «Ф. Хоффманн-Ля Рош» (Швейцария) на автоматическом анализаторе Cobas- e411 той же фирмы.

### **2.2.3. Функциональные методы исследования**

#### **Ультразвуковое исследование**

Все беременные проходили ультразвуковое исследование при помощи ультразвуковых аппаратов «Aloka SSD-680», «Toshiba-38A» (Япония), работающих в реальном масштабе времени. Полученные результаты биометрии плода сравнивали с нормативными значениями, предложенными В. Н. Демидовым и соавт. (1995), рассчитывали предполагаемую массу плода и определяли соответствие его размеров сроку беременности. Зрелость плаценты определяли по критериям Р. А. Grannum (1983). Также производился подсчет индекса амниотической жидкости с целью оценки количества околоплодных вод.

#### **УЗ-Допплерометрическое исследование кровотоков**

УЗ-Допплерометрия параметров кровотока в сосудах системы мать-плацента - плод проводилась при помощи ультразвуковых сканеров «Aloka SSD-

680» и «Aloka SSD-2000» с использованием трансабдоминальных датчиков с частотой 3,5 и 5,0 МГц в режиме пульсовой доплеровской волны.

Кровоток в артерии пуповины измерялся при сканировании в непосредственной близости от пупочного кольца плода. Кривая скоростей кровотока (КСК) определялась в дуговых маточных артериях при поперечном сканировании матки в области нижнего маточного сегмента, на границе наружной и средней трети миометрия. Кровоток в средней мозговой артерии плода измерялся при горизонтальном сканировании головки плода на уровне ножек мозга и перекреста зрительных путей.

При оценке КСК вычислялось систоло-диастолическое соотношение (С/Д), равное отношению максимальной систолической скорости кровотока. В случае нулевых и отрицательных показателей диастолического компонента кровотока использовался индекс резистентности (ИР). Для одновременного учета изменений кровотока в маточно- и плодово-плацентарном звеньях рассчитывался плацентарный коэффициент (ПК).

В качестве нормативных показателей КСК в маточной и пуповинной артериях мы использовали данные А.Н. Стрижакова и соавт. (1996). При этом за отклонение от нормальных значений принимались параметры, превышающие нормативы СДО для маточной артерии и артерии пуповины более чем на два стандартных отклонения для соответствующего гестационного возраста. Параметры СДО в средней мозговой артерии у плода считали нормальными в случае превышения значения 4,4.

### **Аntenатальная кардиотокография**

Для оценки состояния плода в III триместре с 32 недели гестации проводилась антенатальная кардиотокография методом неинвазивного ультразвукового зондирования, основанного на эффекте Доплера при абдоминальном расположении датчика. Исследование выполняли при помощи аппаратов 8030А фирмы «Hewlet Packard» (США), МТ-801 фирмы «Toitu

(Япония) и современного многофункционального монитора «Феталгарт-2000», дополненного персональным компьютером с математическим обеспечением анализа кардиотокограмм в реальном масштабе времени. Запись производилась в течение минимум 40 минут в положении беременной на боку. Скорость записи ленты составляла 1 см в минуту. При анализе данных кардиотокограмм внимание уделялось базальной частоте сердцебиения плода, выраженности variability базального ритма сердечных сокращений плода, количеству и амплитуде акцелераций, наличию и, в таком случае, характеру, амплитуде и количеству децелераций.

#### **2.2.4. Специальные методы исследования**

У всех пациенток, прошедших расширенный скрининг I триместра, сбор материала осуществлялся в динамике: в 11-13 нед., 16-18 нед., 20-24 нед., 30-34 нед беременности.

Образцы мочи беременных собирались в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова с информированного согласия пациенток. Тяжесть ПЭ оценивалась согласно Федеральным Рекомендациям, утвержденным МЗ России. К ранней форме ПЭ относили пациенток с манифестацией патологии до 34 недели включительно. Контрольная группа состояла из женщин с физиологически протекающей беременностью и общим содержанием белка в моче ниже 100 мкг/мл. Выбор мочи в качестве объекта исследования обусловлен неинвазивным способом получения образца, а также высокой специфичностью пептидома мочи при различных патологиях, особенно ассоциированных с нарушением функции почек [90, 102, 103, 114-119], что в совокупности делает данный подход перспективным для создания в будущем малоинвазивного метода диагностики.

Пептидомный анализ образцов мочи осуществлялся с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией в отделе системной биологии в репродукции ФГБУ «НМИЦ АГП

им.В.И. Кулакова» МЗ РФ (зав. – к.ф.-м.н. В.Е. Франкевич), а также в лаборатории масс-спектрометрии биомакромолекул ЦКП "Новые материалы и технологии" ИБХФ РАН (зав. лаб. – д.ф.-м.н. Е.Н. Николаев).

В частности, 1,5 мл мочи смешивались с 1,5 мл денатурирующего буфера (4М мочевины, 20мМ NH<sub>4</sub>OH, 0,2% SDS) с целью отделения пептидов от их белков-переносчиков; затем смесь переносилась на фильтры Vivaspin-4 10 kDa MWCO (Sartorius) и центрифугировалась при 4000g в течение 20 минут для выделения пептидной фракции мочи. Последующая гельфильтрация проводилась на колонках PD-10 (GE Healthcare; Sephadex™ G-25 Medium, bed volume 8.3mL, exclusion limit 5000) для удаления солей и других низкомолекулярных веществ, в том числе липидов: предварительное кондиционирование колонки 0.01% раствором гидрохлорида аммония (25 мл), нанесение на колонку 2,5 мл образца, элюция пептидов 0,01% раствором гидрохлорида аммония, в результате 2 мл элюата лиофилизировались и перерастворялись в 100 мкл деионизованной воды (HPLC grade).

### **Хромато-масс-спектрометрический анализ пептидома мочи**

Анализ пептидной фракции проводился на нанопоточном хроматографе Agilent 1100 (США) с гибридным масс-спектрометром LTQ-FT (Thermo, Германия) с колонкой 75 мкм × 12 см с фазой Reprosil-PurBasic C18, 3 мкм (Dr.Maisch HPLC GmbH, Аммербух-Энтринген, Германия) в четырехкратной повторности для каждого образца (достаточно для обеспечения 90% покрытия пептидов в образце). HPLC-MS/MS (ВЭЖХ-МС/МС) анализ проводился с МС/МС изоляцией выбранных ионов – DA. Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) проводилась со следующими параметрами: поток 0.3 мкл/мин, предварительное выравнивание колонки 5% (v/v) растворителем В, для разделения пептидов использовался линейный градиент растворителя В от 5 до 95% (v/v) в течение 45 минут с последующей изократической элюцией (95% В, v/v, 15 мин), растворитель А - 0.1% муравьиная кислота, растворитель В - 80%

ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота. MS спектр родительских ионов сканировали в ИЦР ячейке ( $m/z$  300–1600, с разрешением  $R = 50\,000$  для  $m/z$  400). Три наиболее интенсивных пика ионов изолировались и фрагментировались в линейной ионной ловушке (LTQ) с динамическим исключением данных ионов на 30 секунд.

### **Идентификация пептидов**

Идентификация нетриптических пептидов и полуколичественный анализ осуществлялся с помощью программы MaxQuant (version 1.5.3.30) по искусственно сгенерированной базе из 145 белков, найденных на пилотном этапе [115, 116], либо упоминавшихся в литературе в контексте обсуждения ПЭ [102, 117, 118, 121]. Создание базы продиктовано необходимостью снизить затраты времени и ресурсов вычислительной техники. Для идентификации пептидов использовались следующие параметры поиска: неспецифичный гидролиз, переменные модификации - окисление метионина, лизина и пролина, допускалось до 5 переменных модификаций на пептид, точность масс для иона-предшественника – 5 ppm, точность масс для MS/MS фрагментов – 0,50 Да, минимальная длина пептида 5 а.к.о., максимальная масса пептида 10кДа,  $FDR \leq 0.01$ , минимальный score для немодифицированных пептидов 20, для модифицированных - 40. Полуколичественные результаты для каждого идентифицированного в образце белка были получены методом label-free с выравниванием хроматограмм по времени выхода пептидов и нормировкой на суммарную интенсивность.

#### **2.2.5. Методы математической и статистической обработки данных**

Все анализируемые результаты наблюдения и обследования вносились в специально разработанную тематическую карту и в электронные таблицы MS Excel. Статистическая обработка данных выполнялась на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета статистической программы IBM SPSS Statistics v22 (США).

Для качественных показателей определялись доли и риски (процентное соотношение, %). Для анализа качественных данных применяли тест Хи-квадрат с расчётом поправки на непрерывность для таблиц 2x2.

Для количественных показателей определялись среднее значение и стандартное отклонение. Для анализа количественных данных применяли методы параметрической статистики (t-критерий Стьюдента) при нормальном виде распределения данных для оценки межгрупповых различий. При отсутствии нормального распределения данных применялись методы непараметрической статистики – U-критерий Манна-Уитни для двух групп.

Статистический анализ пептидомных результатов проводился в пакете R. Во время статистической обработки данных как мера центральной тенденции количественных признаков выбрана медиана (Me), а в качестве интервальной оценки – верхний (H) и нижний квартили (L).

ВЭЖХ-МС/МС данные были обработаны также в программном продукте PEAKS de novo sequencing software (v. 7.0, Bioinformatics Solutions Inc., Waterloo, ON Canada) с аналогичными условиями идентификации пептидов. Поиск генных онтологий (GO) проводился в программе Scaffold по базе данных UniprotKB.

Статистические различия полуколичественных пептидомных результатов между группами были выделены с помощью критерия Краскела-Уоллиса (этот критерий сравнивает средние значения в нескольких группах). Для выбранных пептидов была сделана оценка критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

Для оценки значимости межгрупповых различий применялся U-критерий Манна-Уитни с коррекцией по Бонферрони для множественных сравнений. Белки, для которых уровень пептидов в моче достоверно изменен в конкретной группе (статистически достоверные пептиды с  $p\text{-value} < 0,05$ ), были использованы для обогащения генных онтологий в программе WEB-based GENE SeT AnaLysis Toolkit (Webgestalt).

Для визуализации возможности данных к кластеризации использовался метод главных компонент PCA - разделение образцов без обучения (то есть не указывается, к какой группе относится образец).

Линейные корреляции зависимых переменных (полуколичественная интенсивность пептидов в моче) и предикторных переменных (принадлежность к определенной группе) с построением математической модели выполнялись методом проекции на латентные структуры (PLS-DA - partial least squares regression; программа SIMCA-P). Качество разделения групп этим методом оценивается критериями  $R^2Y$  и  $Q^2$ . Первый указывает на долю данных, объясняемых построенной моделью, второй – на качество её предсказательных способностей, протестированных автоматически с помощью кросс-валидации. По данным Henseler et al. (2009),  $R^2Y$  более 0,67 показывает высокую точность предсказания математической модели, значение в диапазоне от 0,33 до 0,67 – среднее [122]. Значение  $Q^2$  более 0 показывает применимость модели для предсказания новых образцов, причем значение  $Q^2$  более 0,4 говорит о высокой предсказательной способности [123]. В результате PLS анализа, пептиды мочи были отсортированы в порядке их вклада в кластеризацию образцов (VIP индекс белка), максимальный вклад в разделение дают пептиды с  $VIP > 1$ .

Для оценки параметров чувствительности и специфичности модели PLS проводился ROC-анализ, как для разработанной математической модели, так и для клинических маркеров преэклампсии (s-Flt, PlGF, и s-Flt/PlGF), в результате определялось значение оптимального порога для линейного классификатора для выбранных значений чувствительности и специфичности модели.

## Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Клиническая характеристика пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности

#### 3.1.1. Клинико-anamnestическая характеристика

В соответствии с целью и задачами исследования, на первом этапе был проведен сравнительный анализ клинико-anamnestических данных 165 беременных с гипертензивными расстройствами. Пациенты были разделены на 6 подгрупп и групп: IA подгруппу составили 5 пациенток с ранней умеренной ПЭ (РуПЭ), IB подгруппу - 20 пациенток с ранней тяжелой ПЭ (РтПЭ); IIA подгруппу- 20 пациенток с поздней умеренной ПЭ (ПуПЭ); IIB – 20 пациенток с поздней тяжелой ПЭ (ПтПЭ); III группу – 20 пациенток с ГАГ; IV – 20 пациенток с ХАГ; V - 20 пациенток с ПЭ на фоне ХАГ и, наконец, VI группу - 40 соматически здоровых пациенток с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и физиологическим течением беременности (контроль).

Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил  $31,72 \pm 3,47$  лет (от 18 до 40 лет). Возраст беременных в IA подгруппе составил  $30,8 \pm 6,46$  лет, в IB подгруппе –  $33,6 \pm 4,65$  лет, во IIA –  $30,45 \pm 4,94$  лет; во IIB –  $31,3 \pm 3,83$  лет, в III группе –  $32,95 \pm 5,32$  лет, в IV –  $31,15 \pm 4,97$  лет, в V –  $32,4 \pm 4,96$  лет и, наконец, в VI группе средний возраст равнялся  $31,28 \pm 3,98$  лет. Исходя из представленных в таблице № 4 данных, следует отметить, что пациентки с РтПЭ были старше пациенток с ПуПЭ и женщин контрольной группы, и эта разница была статистически значимой ( $p=0,046$  и  $p=0,049$ , соответственно).

Таблица 4

#### Средний возраст обследованных женщин

Возраст, лет	Подгруппы				Группы			
	IA (n=5)	IB (n=20)	IIA (n=20)	IIB (n=20)	III (n=20)	IV (n=20)	V (n=20)	VI (n=40)
Средний возраст, лет	$30,8 \pm 6,46$	$33,6 \pm 4,65^{1,2}$	$30,45 \pm 4,94$	$31,3 \pm 3,83$	$32,95 \pm 5,32$	$31,15 \pm 4,97$	$32,4 \pm 4,96$	$31,28 \pm 3,98$

<sup>1,2</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с группой IIA (ПуПЭ) и VI (контрольной)

ИМТ пациенток по группам представлен в таблице № 5 и составил: в IA подгруппе  $26,4 \pm 2,7$ , в IB подгруппе –  $26,37 \pm 5,19$ , во IIА –  $27,4 \pm 3,78$ ; во IIВ –  $27,79 \pm 5,56$ , в III группе –  $28,5 \pm 4,36$ , в IV –  $27,6 \pm 2,98$ , в V –  $29,3 \pm 4,67$  и, наконец, в VI группе –  $25,75 \pm 3,43$  кг/м<sup>2</sup>. Стоит отметить, что наибольший ИМТ отмечался в группе пациенток с ПЭ на фоне ХАГ и был достоверно выше в сравнении с контролем ( $p=0,004$ ). Кроме того, ИМТ пациенток с ГАГ и ХАГ также был выше в сравнении с контрольной группой ( $p=0,021$  и  $p=0,042$ , соответственно). В то же время между основными группами женщин с гипертензивными нарушениями достоверных различий не было выявлено.

Таблица 5

### Средние значения ИМТ у обследованных женщин

	Подгруппы				Группы			
	IA (n=5)	IB (n=20)	IIА (n=20)	IIВ (n=20)	III (n=20)	IV (n=20)	V (n=20)	VI (n=40)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$26,4 \pm 2,7$	$26,37 \pm 5,19$	$27,4 \pm 3,78$	$27,79 \pm 5,56$	$28,5 \pm 4,36^1$	$27,6 \pm 2,98^2$	$29,3 \pm 4,67^3$	$25,75 \pm 3,43$

<sup>1,2</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с группой VI (контрольной)

<sup>3</sup>  $p < 0,01$  по сравнению с группой VI (контрольной)

Наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, венозные тромбоэмболические осложнения и артериальная гипертензия в возрасте до 50 лет), эндокринным заболеваниям (сахарный диабет) и т.д. отражена в таблице № 6. Сравнительный анализ выявил статистически значимые различия в частоте хронической артериальной гипертензии между группами. Так, среди пациенток с РтПЭ (подгруппа IB) артериальная гипертензия у родственников достоверно чаще встречалась в сравнении с пациентками контрольной группы ( $p=0,007$ ). Та же особенность наблюдалась и в отношении пациенток с ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ (группы IV и V, соответственно), у которых отягощенный семейный анамнез по артериальной гипертензии также наблюдался значимо чаще по сравнению с

контролем ( $p=0,007$ ). Более того, в семьях пациенток с ПЭ на фоне ХАГ статистически значимо чаще встречались инфаркты миокарда в сравнении с контрольной группой ( $p=0,034$ ). Различия в частоте инсультов, тромбоэмболических осложнений, сахарного диабета не были статистически значимыми между обследованными группами. Однако, несмотря на отсутствие достоверных различий, стоит отметить, что острые нарушения мозгового кровообращения чаще встречались у родственников пациенток с ПЭ на фоне ХАГ (у 5 (25%) женщин) в сравнении с контролем (у 3 (7,5%)).

Исходя из выше изложенного, можно заключить, что отягощенная по артериальной гипертензии наследственность достоверно чаще встречалась у пациенток с гипертензивными расстройствами в сравнении со здоровыми беременными, кроме того у пациенток с ПЭ на фоне ХАГ наследственность также отягощена по инфарктам миокарда.

Таблица 6

### Наследственный анамнез у обследованных женщин

Нозология	Подгруппы				Группы			
	IA (n=5)	IB (n=20)	IIA (n=20)	IIB (n=20)	III (n=20)	IV (n=20)	V (n=20)	VI (n=40)
Артериальная гипертензия	1 (20%)	11 (55%) <sup>1</sup>	6 (30%)	7 (35%)	6 (30%)	11 (55%) <sup>2</sup>	11 (55%) <sup>3</sup>	7 (17,5%)
Сахарный диабет	1 (20%)	6 (30%)	6 (30%)	4 (20%)	6 (30%)	5 (25%)	5 (25%)	14 (35%)
Инфаркт миокарда	0 (0%)	3 (15%)	2 (10%)	2 (10%)	2 (10%)	2 (10%)	5 (25%) <sup>4</sup>	1 (2,5%)
Инсульты	1 (20%)	2 (10%)	3 (15%)	1 (5%)	4 (20%)	3 (15%)	5 (25%)	3 (7,5%)
ВТЭО	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)

<sup>1,2,3</sup>  $p < 0,01$  по сравнению с группой VI (контрольной)

<sup>4</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с группой VI (контрольной)

При сравнительном анализе частоты экстрагенитальных заболеваний не было выявлено статистически значимых различий между группами (табл. 7). Так, заболевания сердечно-сосудистой (пролапс митрального клапана), мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, хронический цистит, мочекаменная болезнь, гломерулонефрит, нефроптоз), заболевания органов дыхания и органов желудочно-кишечного тракта были одинаково распространены между группами. Более того, встречаемость патологии щитовидной железы и варикозного расширения вен нижних конечностей была также сопоставима между сравниваемыми группами женщин. Частота ожирения была статистически значимо выше в группах ГАГ и ХАГ (по 35%), а также среди пациенток с ПЭ на фоне ХАГ (45%) в сравнении с контрольной группой (7,5%) ( $p=0,037$ ,  $p=0,037$  и  $p=0,005$ , соответственно).

Таблица 7

**Частота экстрагенитальных заболеваний у обследованных женщин**

Нозология	Подгруппы				Группы			
	IA (n=5)	IB (n=20)	IIA (n=20)	IIB (n=20)	III (n=20)	IV (n=20)	V (n=20)	VI (n=40)
Заболевания ССС	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	2 (10%)	2 (10%)	1 (5%)	1 (5%)	3 (7,5%)
Заболевания органов МВС	0 (0%)	5 (25%)	4 (20%)	4 (20%)	4 (20%)	2 (10%)	7 (35%)	3 (7,5%)
Заболевания щитовидной железы	0 (0%)	2 (10%)	3 (15%)	2 (10%)	2 (10%)	3 (15%)	1 (5%)	5 (12,5%)
Заболевания органов дыхания	0 (0%)	3 (15%)	3 (15%)	3 (15%)	4 (20%)	7 (35%)	5 (25%)	10 (25%)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (10%)	1 (5%)	1 (5%)	3 (15%)	2 (5%)

Заболевания органов ЖКТ	1 (20%)	2 (10%)	5 (25%)	5 (25%)	4 (20%)	3 (15%)	2 (10%)	5 (12,5%)
Ожирение	0 (0%)	5 (25%)	4 (20%)	4 (20%)	7 (35%) <sup>1</sup>	7 (35%) <sup>2</sup>	9 (45%) <sup>3</sup>	3 (7,5%)
Миопия	0 (0%)	2 (10%)	3 (15%)	8 (40%)	7 (35%)	7 (35%)	3 (15%)	16 (40%)

<sup>1,2</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с группой VI (контрольной)

<sup>3</sup>  $p < 0,01$  по сравнению с группой VI (контрольной)

Сравнительный анализ менструальной функции, а именно возраста менархе, особенностей менструального цикла, не показал статистически значимых различий между группами, значения соответствовали средним популяционным показателям (таблица № 8).

Таблица 8

### Менструальная функция у обследованных женщин

		Подгруппы				Группы			
		IA (n=5)	IB (n=20)	IIA (n=20)	IIB (n=20)	III (n=20)	IV (n=20)	V (n=20)	VI (n=40)
1	2	3				4			
		5	6	7	8	9	10	11	12
Возраст менархе	До 11 лет	2 (40%)	3 (15%)	3 (15%)	0 (0%)	2 (10%)	6 (30%)	3 (15%)	5 (12,5%)
	12-14 лет	3 (60%)	15 (75%)	16 (80%)	16 (80%)	18 (90%)	13 (65%)	17 (85%)	22 (55%)
	≥ 15 лет	0 (0%)	2 (10%)	1 (5%)	4 (20%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	3 (7,5%)

Продолжение таблицы 8

1	2	3				4			
		5	6	7	8	9	10	11	12
Продолжительность цикла	До 4 дней	0 (0%)	3 (15%)	3 (15%)	6 (30%)	2 (10%)	5 (25%)	4 (20%)	5 (12,5%)
	5-7 дней	5 (100%)	17 (85%)	16 (80%)	12 (60%)	16 (80%)	13 (65%)	14 (70%)	21 (77,5%)
	≥ 8 дней	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	2 (10%)	2 (10%)	2 (10%)	2 (10%)	4 (10%)
Интервал	До 25 дней	1 (20%)	3 (15%)	2 (10%)	0 (0%)	2 (10%)	3 (15%)	1 (5%)	4 (10%)
	26-30 дней	3 (60%)	11 (55%)	10 (50%)	18 (90%)	12 (60%)	13 (65%)	13 (65%)	27 (67,5%)
	≥ 31 дней	1 (20%)	6 (30%)	8 (40%)	2 (10%)	6 (30%)	4 (20%)	6 (30%)	9 (22,5%)
Особенности цикла	скудные	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	2 (10%)	1 (5%)	2 (5%)
	умеренные	4 (80%)	17 (85%)	13 (65%)	16 (80%)	10 (50%)	10 (50%)	13 (65%)	28 (70%)
	обильные	1 (20%)	3 (15%)	6 (30%)	4 (20%)	9 (45%)	8 (40%)	6 (30%)	10 (25%)
	болезненные	1 (20%)	4 (20%)	6 (30%)	7 (35%)	6 (30%)	5 (25%)	3 (15%)	14 (35%)
	безболезненные	2 (80%)	16 (80%)	14 (70%)	13 (65%)	14 (70%)	15 (75%)	17 (85%)	26 (65%)
	регулярный	5 (100%)	20 (100%)	19 (95%)	20 (100%)	20 (100%)	19 (95%)	20 (100%)	39 (97,5%)
	нерегулярный	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (2,5%)

Изучая особенности гинекологического анамнеза обследуемых женщин, представленного в таблице № 9, оказалось, что практически все нозологии сопоставимо часто встречались в группах. Единственное отличие заключалось в частоте хронического сальпингоофорита, который достоверно чаще наблюдался в подгруппе IA с РуПЭ (40%) в сравнении с пациентками с ПуПЭ (подгруппа IIA),

ПтПЭ (подгруппа ПВ) и ПЭ на фоне ХАГ (группа V) ( $p=0,043$ ). Вероятно, данные различия проявились ввиду малочисленности подгруппы IA с РуПЭ. Несмотря на то, что первичное бесплодие (15%) и гистероскопические операции (20%) чаще встречались в группе с ХАГ по сравнению с остальными, где частота указанных параметров составила от 0% до 15%, статистически значимые различия не были получены. Те же результаты были и в отношении миомы матки, частота которой в подгруппе ПА с ПуПЭ составила 20% по сравнению с таковой, равной 0-15% в остальных группах. Патология шейки матки (дисплазия, лейкоплакия), инфекции, передаваемые половым путем, хронический эндометрит, гиперплазия эндометрия, наружный генитальный эндометриоз (НГЭ), кисты яичников, СПКЯ и вторичное бесплодие были одинаково распространены между группами. Частота операций на матке и придатках также не различалась во всех обследованных группах.

Таблица 9

**Гинекологические заболевания и оперативные вмешательства у обследованных женщин**

Нозология	Подгруппы				Группы			
	IA (n=5)	IB (n=20)	ПА (n=20)	ПВ (n=20)	III (n=20)	IV (n=20)	V (n=20)	VI (n=40)
<b>1</b>	<b>2</b>				<b>3</b>			
	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>
Заболевания шейки матки	0 (0%)	5 (25%)	2 (10%)	3 (15%)	2 (10%)	3 (15%)	1 (5%)	6 (15%)
ЗППП	1 (20%)	1 (5%)	1 (5%)	2 (10%)	2 (10%)	2 (10%)	0 (0%)	5 (12,5%)
Хронический эндометрит	1 (20%)	2 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	2 (5%)
Хронический сальпинго-офорит	2 (40%) <sup>1,2,3</sup>	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)	3 (7,5%)

Продолжение таблицы 9

1	2				3			
	4	5	6	7	8	9	10	11
Наружный-генитальный эндометриоз	1 (20%)	2 (10%)	1 (5%)	2 (10%)	2 (10%)	1 (5%)	0 (0%)	2 (5%)
Гиперплазия эндометрия в анамнезе	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,5%)
Кисты яичников	0 (0%)	1 (5%)	2 (10%)	2 (10%)	1 (5%)	2 (10%)	0 (0%)	6 (15%)
I бесплодие в анамнезе	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)	2 (10%)	0 (0%)	3 (15%)	2 (10%)	2 (5%)
II бесплодие в анамнезе	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	2 (5%)
Миома матки малых размеров	0 (0%)	2 (10%)	4 (20%)	3 (15%)	2 (10%)	0 (0%)	1 (5%)	6 (15%)
СПКЯ	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)	2 (10%)	2 (10%)	3 (7,5%)
Оперативные вмешательства на матке и придатках	1 (20%)	2 (10%)	3 (15%)	4 (20%)	4 (20%)	1 (5%)	1 (5%)	8 (20%)
Внутри-маточные инструментальные вмешательства	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	4 (20%)	3 (15%)	6 (15%)

<sup>1,2,3</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с группами ПА (ПуПЭ), ПВ (ПтПЭ) и V (ПЭ на фоне ХАГ)

Репродуктивный анамнез обследованных женщин, отраженный в таблице №10, также не показал достоверных различий по основной массе показателей. И все же, при изучении паритета пациенток наибольшая частота первобеременных женщин наблюдалась в подгруппе ПВ с ПтПЭ (65%), в то время как в остальных

группах этот показатель колебался в пределах 30-45%. Соответственно, доля повторнородящих женщин в данной группе была ниже (25%) в сравнении с другими группами (30-55%).

Частота искусственных абортов, самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся беременностей, привычного выкидыша и внематочных беременностей в анамнезе была сопоставима среди всех сравниваемых групп. Тем не менее стоит отметить, что у пациенток с ХАГ (группа IV) привычный выкидыш в анамнезе встречался чаще по сравнению с остальными группами (20% против 0-15%, соответственно). Более того, не было получено статистически значимых различий в таких серьезных анамнестических данных, как частота антенатальной гибели плода, рождения ребенка с СЗРП и преждевременных родов, включая ятрогенные. Но в то же время обращает на себя внимание, что антенатальная гибель плода встречалась в анамнезе лишь у женщин с РтПЭ (подгруппа IB), и ее частота достигала 20%. Более того, ятрогенные преждевременные роды, связанные с развитием тяжелой ПЭ, требующей досрочного родоразрешения, и рождение ребенка с СЗРП чаще наблюдались среди женщин с ХАГ (группа IV) (15% и 10%, соответственно), в то время как в остальных группах их частота варьировала от 0% до 5%.

Сравнительный анализ перенесенных гестационных осложнений продемонстрировал наиболее статистически значимые различия между группами в частоте ПЭ в анамнезе. Так, данное осложнение при предыдущих беременностях было нехарактерно для подгрупп с РуПЭ (IA), ПуПЭ (IIA) и контрольной группы (VI). Следовательно, в подгруппе IB с РтПЭ ПЭ в анамнезе встречалась достоверно чаще (40%) в сравнении с подгруппой IIA с ПуПЭ ( $p=0,006$ ) и контрольной группой ( $p<0,0001$ ). К тому же в группах IV с ХАГ и V с ПЭ на фоне ХАГ отягощенный по ПЭ анамнез наблюдался статистически значимо чаще (по 35%) при сравнении с подгруппой IIA с ПуПЭ ( $p=0,013$ ) и контрольной группой (VI) ( $p=0,001$ ). Более того, частота ПЭ в анамнезе в группе III с ГАГ (20%) была достоверно выше в сравнении с контролем (группа VI) ( $p=0,027$ ).

## Репродуктивный анамнез обследованных женщин

Нозология	Подгруппы				Группы			
	IA (n=5)	IB (n=20)	IIA (n=20)	IIB (n=20)	III (n=20)	IV (n=20)	V (n=20)	VI (n=40)
Перво-беременные первородящие	2 (40%)	6 (30%)	9 (45%)	13 (65%)	6 (30%)	8 (40%)	7 (35%)	14 (35%)
Повторно-беременные первородящие	1 (20%)	3 (15%)	5 (25%)	2 (10%)	3 (15%)	4 (20%)	3 (15%)	9 (22,5%)
Повторно-беременные повторно-родящие	2 (40%)	11 (55%)	6 (30%)	5 (25%)	11 (55%)	8 (40%)	10 (50%)	17 (42,5%)
Искусственный аборт в анамнезе	0 (0%)	2 (10%)	2 (10%)	2 (10%)	6 (30%)	3 (15%)	3 (15%)	8 (20%)
Самопроизвольный выкидыш в анамнезе	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)	1(5%)	3 (15%)	2 (10%)	2 (10%)	5 (12,5%)
Неразвивающаяся беременность в анамнезе	0 (0%)	4 (20%)	2 (10%)	3 (15%)	1 (5%)	4 (20%)	4 (20%)	5 (12,5%)
Привычный выкидыш	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	4 (20%)	3 (15%)	5 (12,5%)
Аntenатальная гибель плода в анамнезе	0 (0%)	4 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Преждевременные роды в анамнезе,	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (2,5%)
в том числе: ятрогенные	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)	3 (15%)	0 (0%)	0 (0%)
Внематочная беременность в анамнезе	1 (20%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (7,5%)
СЗРП в анамнезе	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	2(10%)	1 (5%)	0 (0%)
Преэклампсия в анамнезе	0 (0%)	8 (40%) <sup>1,2</sup>	0 (0%) <sup>3,4</sup>	3 (15 %)	4 (20%) <sup>5</sup>	7 (35%) <sup>6</sup>	7 (35%) <sup>7</sup>	0 (0%)

<sup>1,2</sup> p<0,01 по сравнению с группами IIA (ПуПЭ) и VI (контроль)

<sup>3,4</sup> p<0,05 по сравнению с группами IV (ХАГ) и V (ПЭ на фоне ХАГ)

<sup>5</sup> p<0,05 по сравнению с группой VI (контроль)

<sup>6,7</sup> p<0,01 по сравнению с группой VI (контроль)

Приведенные данные свидетельствуют о том, что, в целом, пациентки с гипертензивными нарушениями во время беременности достоверно чаще имели отягощенный семейный и акушерский анамнез. При более глубоком анализе было показано, что у пациенток с ПЭ на фоне ХАГ были выше ИМТ, частота ожирения, а также артериальной гипертензии и инфаркта миокарда у родственников. Несмотря на отсутствие достоверных различий, группа женщин с ХАГ обращала на себя внимание высокой частотой привычного выкидыша, СЗРП и ятрогенных преждевременных родов в анамнезе. Особого внимания заслуживает отсутствие антенатальной гибели в анамнезе всех обследованных женщин, за исключением пациенток с РтПЭ с частотой антенатальной гибели в 20%. И, наконец, практически во всех группах, кроме подгрупп с РуПЭ (IA), ПуПЭ (IIA) и контрольной группы (VI), отмечалась достоверно высокая частота ПЭ в анамнезе.

### **3.1.2. Особенности течения беременности у пациенток с гипертензивными расстройствами**

При анализе особенностей течения беременности в первом триместре у обследованных женщин, как видно из таблицы № 11, достоверные различия были получены лишь в отношении частоты раннего токсикоза: в подгруппе IIА с ПуПЭ это осложнение отмечалось значимо реже в сравнении с контрольной (15% против 50%, соответственно;  $p=0,021$ ). При межгрупповом анализе не было получено статистически значимых различий в частоте угрожающего выкидыша, ретрохориальной гематомы, анемии, дисбиоза влагалища и острых респираторных заболеваний.

Заслуживает внимания тот факт, что повышение АД уже с ранних сроков беременности отмечалось у 3 (15%) женщин с ХАГ (группа IV) и у 7 (35%) – из группы V с ПЭ на фоне ХАГ. Несмотря на большой процент таких пациенток в группе ПЭ на фоне ХАГ, достоверных различий между данными двумя группами не было выявлено. Важно отметить, что у всех пациенток с ХАГ беременность наступила на фоне нормотензии без приема антигипертензивных препаратов.

## Течение беременности у обследованных женщин в I триместре

Особенности течения	Подгруппы				Группы			
	IA (n=5)	IB (n=20)	IIA (n=20)	IIB (n=20)	III (n=20)	IV (n=20)	V (n=20)	VI (n=40)
Ранний токсикоз	2 (40%)	5 (25%)	3 (15%) <sup>1</sup>	7 (35%)	8 (40%)	5 (25%)	5 (25%)	20 (50%)
Угрожающий выкидыш	1 (20%)	3 (15%)	3 (15%)	6 (30%)	6 (30%)	3 (15%)	4 (20%)	8 (20%)
Ретрохориальная гематома	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)	3 (15%)	2 (10%)	1 (5%)	2 (10%)	4 (10%)
ОРЗ	1 (20%)	2 (10%)	1 (5%)	2 (10%)	3 (15%)	3 (15%)	1 (5%)	9 (22,5%)
Дисбиоз влагалища	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	2 (5%)
Анемия	1 (20%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (2,5%)
Повышение АД*	-	-	-	-	-	3 (15%)	7 (35%)	-

<sup>1</sup> p<0,05 по сравнению с группой VI (контроль)

\*К моменту наступления беременности все пациентки с ХАГ были с нормотензией

Особенности течения второго триместра беременности представлены в таблице № 12. Согласно результатам сравнительного анализа, не было получено достоверных различий между группами в частоте угрожающего выкидыша или угрожающих преждевременных родов, истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), гестационного сахарного диабета (ГСД), анемии или дисбиоза влагалища.

Что характерно, манифестация симптомов ПЭ (повышение АД и протеинурия) во втором триместре достоверно чаще происходила в группе с ранней ПЭ, но при тяжелой форме заболевания. Так, частота повышения АД в указанной группе составила 65% (13 пациенток) и была статистически значимо выше в сравнении с подгруппами IA с ПуПЭ (p<0,0001) и IIB с ПтПЭ (p<0,0001) и

группой IV с ХАГ ( $p=0,016$ ). Та же тенденция наблюдалась и в отношении протеинурии: она была достоверно чаще зафиксирована в подгруппе IB с РтПЭ в сравнении с подгруппами IA с ПуПЭ ( $p=0,005$ ) и IB с ПтПЭ ( $p=0,007$ ). Отеки также чаще наблюдались при раннем дебюте ПЭ: их частота в подгруппах с РуПЭ составила 40%, с РтПЭ – 35% против 0% в подгруппе с ПуПЭ ( $p=0,033$  и  $p=0,005$ , соответственно), группах с ХАГ ( $p=0,037$  и  $p=0,006$ , соответственно) и контрольной ( $p=0,005$  и  $p<0,0001$ , соответственно). Также отеки встречались достоверно чаще в подгруппе с РтПЭ в сравнении с ПтПЭ ( $p=0,029$ ) и ГАГ ( $p=0,029$ ). Частота отеков составила 5% в подгруппе IB с ПтПЭ и группе III с ГАГ, 10% - в группе V с ПЭ на фоне ХАГ.

Дебют осложнений ПЭ также чаще наблюдался в группе ранней ПЭ и в основном при тяжелом ее течении. Тромбоцитопения была зафиксирована в 5% случаев РтПЭ, повышение АЛТ и АСТ – в 20% при РуПЭ и 10% - при РтПЭ. Нарушения фето-плацентарного и маточно-плацентарного кровотоков были диагностированы у 40% женщин с РуПЭ, 25% - с РтПЭ, 10% с ГАГ, 10% с ХАГ и 15% с ПЭ на фоне ХАГ. В группе поздней ПЭ и контроля нарушений, по данным УЗ-доплерометрии, зарегистрировано не было. Несмотря на такую разницу в течении второго триместра беременности, достоверных различий в указанных параметрах зафиксировано не было.

В то же время СЗРП был диагностирован только в подгруппах с РтПЭ (30%), ПтПЭ (10%) и группе с ПЭ на фоне ХАГ (15%), и его частота среди пациенток с РтПЭ была статистически значимо выше, чем при ПтПЭ ( $p=0,032$ ).

Досрочное родоразрешение к концу второго триместра потребовалось 6 (30%) женщинам с РтПЭ и 3 (15%) – с ПЭ на фоне ХАГ. Статистически значимая разница была показана только для подгруппы IA с РтПЭ в сравнении с подгруппами IB с ПуПЭ ( $p=0,024$ ) и IBПтПЭ ( $p=0,032$ ), а также с группами III с ГАГ ( $p=0,032$ ), IV с ХАГ ( $p=0,027$ ) и VI - контролем ( $p<0,0001$ ).

Заключая все вышеизложенное, можно утверждать, что при РтПЭ дебют заболевания (с появлением гипертензии и протеинурии) происходит достоверно раньше, чем при РуПЭ и поздней ПЭ. Отеки во втором триместре также статистически значимо чаще возникают при раннем начале ПЭ. При этом уже с самого начала развития РтПЭ течение осложняется нарушением ФПК и МПК, тромбоцитопенией, повышением печеночных трансаминаз и развитием СЗРП, частота которого достоверно выше при сравнении с другими группами, за исключением группы с ПЭ на фоне ХАГ. Стоит добавить, что течение ПЭ на фоне ХАГ также характеризуется ухудшением показателей УЗ-доплерометрии, развитием СЗРП, тромбоцитопении, что требует досрочного родоразрешения, однако статистических различий продемонстрировано не было.

Таблица 12

### Течение II триместра беременности у обследованных женщин

Особенности течения	Подгруппы				Группы			
	IA (n=5)	IB (n=20)	IIA (n=20)	IIB (n=20)	III (n=20)	IV (n=20)	V (n=20)	VI (n=40)
<b>1</b>	<b>2</b>				<b>3</b>			
	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>
Угрожающий выкидыш/ преждевременные роды	1 (20%)	2 (10%)	3 (15%)	2 (10%)	6 (30%)	6 (30%)	2 (10%)	10 (25%)
ИЦН	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)	2 (10%)	4 (10%)
Повышение АД	0 (0%)	13 (65%) <sup>1,2</sup>	0 (0%)	1 (5%)	4 (20%)	3 (15%)	5 (25%)	-

1	2				3			
	4	5	6	7	8	9	10	11
Протеинурия	0 (0%)	8 (40%) <sup>3</sup>	0 (0%)	0 (0%)	-	-	4 (20%)	-
Отеки	2 (40%) <sup>4,5</sup>	7 (35%) <sup>6,7</sup>	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)	2 (10%)	0 (0%)
СЗРП	0 (0%)	6 (30%) <sup>8</sup>	0 (0%)	2 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (15%)	0 (0%)
Нарушение ФПК и МПК	2 (40%)	5 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (10%)	2 (10%)	5 (25%)	0 (0%)
Снижение уровня тромбоцитов	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3(15%)	0 (0%)
Повышение печеночных трансаминаз	1 (20%)	2 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ГСД	1 (20%)	3 (15%)	3 (15%)	3 (15%)	7 (35%)	5 (25%)	3 (15%)	7 (17,5%)
Анемия	1 (20%)	2 (10%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	2 (10%)	0 (0%)	4 (10%)
Дисбиоз влагалища	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	2 (10%)	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)	8 (20%)
Родоразрешение	0 (0%)	6 (30%) <sup>9,10</sup>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (15%)	0 (0%)

<sup>3</sup> p<0,01 по сравнению с подгруппами IIА (ПуПЭ) и IIВ (ПтПЭ)

<sup>2</sup> p<0,05 по сравнению с группой III (ГАГ)

<sup>4,9</sup> p<0,01 по сравнению с группой VI (контроль)

<sup>5</sup> p<0,05 по сравнению с подгруппами IIА (ПуПЭ) и группой (ХАГ)

<sup>6</sup> p<0,01 по сравнению с подгруппой IIА (ПуПЭ), группами IV (ХАГ) и VI (контроль)

<sup>7</sup> p<0,05 по сравнению с подгруппой IIВ (ПтПЭ) и группой III (ГАГ)

<sup>8</sup> p<0,05 по сравнению с подгруппой IIВ (ПтПЭ)

<sup>10</sup> p<0,05 по сравнению с подгруппами IIА (ПуПЭ), IIВ (ПтПЭ), группами III (ГАГ) и IV (ХАГ)

При сравнении течения III триместра беременности оказалось, что частота таких осложнений, как угрожающие преждевременные роды, анемия, дисбиоз влагалища, сопоставима между группами (таблица № 13).

Частота повышения АД была приблизительно одинаково высокой среди всех пациенток с гипертензией, однако в подгруппе IIВ с РтПЭ и группе V с ПЭ на фоне ХАГ она была несколько ниже (47-57%) в сравнении с остальными (80-100%). Частота развития протеинурии варьировала в пределах 92% - 100% в группах с ПЭ. Отеки также наблюдались практически одинаково часто в группах

с гипертензивными нарушениями (35-80%), хотя их частота все же была статистически значимо выше при ПуПЭ (80%) в сравнении с ХАГ (40%) ( $p=0,048$ ), ПЭ на фоне ХАГ (35%) ( $p=0,01$ ), а также в подгруппе с ПтПЭ (65%) - в сравнении с группой ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,043$ ). При этом частота отеков была наименьшей в контрольной группе (17,5%) ( $p<0,0001 - p=0,005$ ).

СЗРП не был диагностирован в подгруппах с РуПЭ, ПуПЭ, группах с ГАГ, ХАГ и контрольной группе. Напротив, данный синдром достоверно чаще наблюдался в подгруппе с ПтПЭ (30%) ( $p=0,02$  по сравнению с ПуПЭ,  $p=0,027$  по сравнению с ГАГ и  $p=0,023$  по сравнению с ХАГ), хотя он также был зафиксирован среди женщин с РтПЭ (21%) и ПЭ на фоне ХАГ (12%). Нарушение кровотоков, по данным УЗ-доплерометрии, достоверно чаще регистрировалось также в группе ПтПЭ (40%) в сравнении с ГАГ, ХАГ ( $p=0,006$ ) и контролем ( $p<0,0001$ ), где ФПК и МПК были в норме. Нарушение ФПК и МПК также наблюдалось в подгруппах с РуПЭ (20%), РтПЭ (29%), ПуПЭ (20%) и в группе с ПЭ на фоне ХАГ (12%). Тромбоцитопения наблюдалась у 57% женщин с РтПЭ, что статистически значимо чаще в сравнении с ПуПЭ, ГАГ и ХАГ ( $p=0,006$ ), а также с ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,023$ ). В подгруппе с ПтПЭ снижение уровня тромбоцитов наблюдалось в 25%, хотя достоверных различий получено не было. Не принимая во внимание отсутствие статистически значимых различий, стоит отметить частое повышение уровня печеночных трансаминаз в подгруппах с РтПЭ, ПтПЭ (по 20%), в то время как в других группах эти лабораторные нарушения наблюдались в 0-6%.

Важно отметить, что HELLP-синдром был диагностирован только у пациенток с тяжелой ПЭ: у 4 (28,6%) - с РтПЭ и у 2 - с ПтПЭ (10%). Эти данные свидетельствуют о полиорганных нарушениях при тяжелой ПЭ в сравнении с другими гипертензивными расстройствами во время беременности. Несмотря на равную частоту артериальной гипертензии и протеинурии в группах с ПЭ, именно ее тяжелые формы осложняются развитием СЗРП, тромбоцитопении, повышением АЛТ и АСТ и формированием HELLP-синдрома.

## Течение беременности у обследованных женщин в III триместре

Особенности течения	Подгруппы				Группы			
	IA (n=5)	IB (n=14)*	IIA (n=20)	IIB (n=20)	III (n=20)	IV (n=20)	V (n=17)#	VI (n=40)
1	2				3			
	4	5	6	7	8	9	10	11
Угрожающие преждевременные роды	2 (40%)	2 (14%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	4 (20%)	0 (0%)	8 (20%)
Анемия	1 (20%)	1 (7%)	1 (5%)	5 (25%)	5 (25%)	4 (20%)	1 (6%)	13 (32,5%)
Дисбиоз влагалища	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)	2 (10%)	4 (23,5%)	8 (20%)
Повышение АД	5 (100%)	8 (57%)	20 (100%)	19 (95%)	16 (80%)	14 (70%)	8 (47%) <sup>1</sup>	-
ПУ	5 (100%)	13 (92%)	20 (100%)	20 (100%)	-	-	16 (94%)	-
Отеки	2 (40%)	6 (43%)	16 (80%) <sup>2</sup>	13 (65%) <sup>3</sup>	10 (50%)	8 (40%)	6 (35%)	7 (17,5%) <sup>4</sup>
СЗРП	0 (0%)	3 (21%)	0 (0%)	6 (30%) <sup>5</sup>	0 (0%)	0 (0%)	2 (12%)	0 (0%)
Нарушение ФПК и МПК	1 (20%)	4 (29%)	4 (20%)	8 (40%) <sup>6</sup>	0 (0%)	0 (0%)	2 (12%)	0 (0%)

Продолжение таблицы 13

1	2				3			
	4	5	6	7	8	9	10	11
Снижение уровня тромбоцитов	0 (0%)	8 (57%) <sup>7,8</sup>	0 (0%)	5 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)
Повышение печеночных трансаминаз	1 (20%)	4 (28,6%)	0 (0%)	4 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)
HELLP-синдром	0 (0%)	4 (28,6%)	0 (0%)	2 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

\* 14 пациенток в группе, поскольку 6 женщин были родоразрешены во II триместре

# 17 пациенток в группе, поскольку 3 женщины были родоразрешены во II триместре

<sup>1</sup> p<0,01 по сравнению с подгруппами IIА (ПуПЭ) и IIВ (ПтПЭ)

<sup>2</sup> p<0,05 по сравнению с группами IV (ХАГ) и V (ПЭ на фоне ХАГ)

<sup>3</sup> p<0,05 по сравнению с группой V (ПЭ на фоне ХАГ)

<sup>4</sup> p<0,01 по сравнению с подгруппами IA (РуПЭ), IB (РтПЭ), IIA (ПуПЭ), IIB (ПтПЭ), группами III (ГАГ), IV (ХАГ) и V (ПЭ на фоне ХАГ)

<sup>5</sup> p<0,05 по сравнению с подгруппой IIA (ПуПЭ), группами III (ГАГ) и IV (ХАГ)

<sup>6</sup> p<0,001 по сравнению с группами III (ГАГ), IV (ХАГ) и VI (контроль)

<sup>7</sup> p<0,01 по сравнению с подгруппами IIA (ПуПЭ), группами III (ГАГ) и IV (ХАГ)

<sup>8</sup> p<0,05 по сравнению с группой V (ПЭ на фоне ХАГ)

Сравнительный анализ средних сроков повышения АД в группах с гипертензией показал статистически значимые различия между группами, которые отражены в таблице № 14. Дебют гипертензии в подгруппе IA с РуПЭ произошел в  $27,4 \pm 3,2$  недели, в подгруппе IB с РтПЭ - в  $25,9 \pm 3,86$  недели, IIA с ПуПЭ - в  $36,3 \pm 2,36$  недели, IIB с ПтПЭ - в  $35,7 \pm 1,95$  недели, группах III с ГАГ - в  $31,95 \pm 4,75$  недели, IV с ХАГ - в  $25,2 \pm 10,43$  недели, V с ПЭ на фоне ХАГ - в  $23,1 \pm 10,9$  недели. В подгруппе с РуПЭ гипертензия развилась достоверно раньше, чем в подгруппах с ПуПЭ и ПтПЭ ( $p=0,001$ ). При этом в группе РтПЭ подъем АД был зафиксирован еще раньше, и статистически значимые различия имели место при сравнении с подгруппами ПуПЭ, ПтПЭ и группой с ГАГ ( $p<0,0001$ ). В подгруппе с ПуПЭ гипертензия была зарегистрирована позже всего, и различия были достоверны также при сравнении с группами ГАГ ( $p=0,002$ ) и

ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ ( $p < 0,0001$ ). Схожие различия наблюдались и в подгруппе ПтПЭ ( $p = 0,011$  по сравнению с ГАГ;  $p < 0,0001$  по сравнению с ХАГ и  $p = 0,001$  по сравнению с ПЭ на фоне ХАГ). При ГАГ гипертензия также развивалась достоверно позже, чем при ПЭ на фоне ХАГ ( $p = 0,018$ ).

Несмотря на статистически значимые различия в сроках повышения АД, достоверных различий в максимальных значениях как систолического, так и диастолического АД получено не было.

Таблица 14

**Сроки повышения и максимальные значения систолического и диастолического АД в группах с гипертензивными осложнениями беременности**

	Подгруппы				Группы		
	IA (n=5)	IB (n=20)	IIA (n=20)	IBB (n=20)	III (n=20)	IV (n=20)	V (n=20)
Повышение АД (гестационный срок, недели)	27,4± 3,2 <sup>1</sup>	25,9± 3,86 <sup>2</sup>	36,3± 2,36 <sup>3</sup>	35,7± 1,95 <sup>4,5</sup>	31,95± 4,75 <sup>6</sup>	25,2± 10,43	23,1± 10,9 <sup>5</sup>
Максимальное систолическое АД (мм рт.ст.)	152,3± 10	163,68 ± 13,42	146,8± 6,12	162,15 ± 11,6	150± 8,16	145,25 ± 13,42	165,79 ± 21,16
Максимальное диастолическое АД (мм рт.ст.)	102± 4,47	102,11 ± 5,35	95,1± 6,13	104,75 ± 6,38	95± 6,01	93,1 ± 7,68	102,42 ± 8,93

<sup>1</sup>  $p < 0,01$  по сравнению с подгруппами IIA (ПуПЭ) и IBB (ПтПЭ)

<sup>2</sup>  $p < 0,01$  по сравнению с подгруппами IIA (ПуПЭ), IBB (ПтПЭ) и группой III (ГАГ)

<sup>3</sup>  $p < 0,01$  по сравнению с группами III (ГАГ), IV (ХАГ) и V (ПЭ на фоне ХАГ)

<sup>4</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с группой III (ГАГ)

<sup>5</sup>  $p < 0,01$  по сравнению с группами IV (ХАГ) и V (ПЭ на фоне ХАГ)

<sup>6</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с группой V (ПЭ на фоне ХАГ)

Сроки появления и значения протеинурии, а также значения суточной протеинурии представлены в таблице № 15. В подгруппе IA с РуПЭ протеинурия впервые была зафиксирована в  $31,6 \pm 2,3$  недель, в подгруппе IB с РтПЭ - в

28,25±3,77 недель, ПА с ПуПЭ – в 35±2,47 недель, ПВ с ПтПЭ – в 36,3±1,95 недель и в группе V ПЭ на фоне ХАГ – в 32,85±5,77 недель. При более детальном анализе оказалось, что протеинурия манифестировала раньше в подгруппах РуПЭ и РтПЭ в сравнении с ПуПЭ ( $p=0,004$  и  $p<0,0001$ , соответственно) и ПтПЭ ( $p=0,02$  и  $p<0,0001$ , соответственно). Более того, в подгруппе РтПЭ протеинурия развивалась статистически значимо раньше и в сравнении с группой ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,009$ ).

Значения протеинурии в основном были сопоставимы, однако в подгруппе ПВ с ПтПЭ они были достоверно выше в сравнении с ПуПЭ ( $p=0,006$ ). То же касалось и значений суточной протеинурии, которые были статистически значимо выше среди пациенток с ПтПЭ в сравнении с ПуПЭ ( $p=0,006$ ) и с ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,036$ ).

Таблица 15

### Сроки появления и значения протеинурии в группах с преэклампсией

	Подгруппы				V группа (n=20)
	IA (n=5)	IB (n=20)	IIA (n=20)	IIB (n=20)	
Протеинурия (гестационный срок, недели)	31,6±2,3 <sup>1</sup>	28,25±3,77 <sup>2</sup>	35±2,47	36,3±1,95	32,85±5,77
Уровень протеинурии (г/л)	0,8±0,6	1,77±1,81	1,03± 1,08	2,64±2,13 <sup>3</sup>	1,59±1,46
Суточная протеинурия (г/сут)	1,45±1,65	2,28±2,5	1,41± 1,33	3,2±2,33 <sup>4,5</sup>	1,93±2,13

<sup>1</sup>  $p<0,01$  по сравнению с подгруппами ПА (ПуПЭ) и ПВ (ПтПЭ)

<sup>2</sup>  $p<0,01$  по сравнению с подгруппами ПА (ПуПЭ), ПВ (ПтПЭ) и группой V (ПЭ на фоне ХАГ)

<sup>3</sup>  $p<0,01$  по сравнению с группой ПА (ПуПЭ)

<sup>4</sup>  $p<0,01$  по сравнению с группой ПА (ПуПЭ)

<sup>5</sup>  $p<0,05$  по сравнению с группой V (ПЭ на фоне ХАГ)

Статистический анализ про- и антиангиогенных маркеров ПЭ показал значимые различия между группами (таблица № 16). Так, уровень PlGF был статистически значимо выше в сравнении с подгруппами с ПуПЭ ( $p=0,001$ ), ПтПЭ ( $p=0,006$ ), группами ГАГ ( $p=0,001$ ) и ХАГ ( $p<0,0001$ ). В группе ПЭ на фоне ХАГ

он был самым низким, и статистически значимая разница проявилась при сравнении с подгруппой ПА (ПуПЭ) ( $p=0,038$ ), группами III (ГАГ) ( $p=0,01$ ) и IV (ХАГ) ( $p=0,004$ ). В подгруппе ПВ ПтПЭ этот показатель был достоверно ниже, чем в группе ХАГ ( $p=0,019$ ).

Уровень антиангиогенного фактора sFlt-1 был статистически значимо ниже в группе ГАГ в сравнении с РтПЭ ( $p=0,004$ ), ПуПЭ ( $p=0,18$ ) и ПтПЭ ( $p=0,001$ ). Самый низкий показатель наблюдался в группе ХАГ, при этом достоверные различия были получены при сравнении со всеми оставшимися подгруппами: с РуПЭ ( $p=0,026$ ), РтПЭ ( $p<0,0001$ ), ПуПЭ ( $p=0,002$ ), ПтПЭ ( $p<0,0001$ ) и группой ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,016$ ).

Соотношение sFlt-1/ PlGF было самым высоким в подгруппе РтПЭ и показало статистически значимые различия с подгруппами ПуПЭ ( $p<0,0001$ ), ПтПЭ ( $p<0,0001$ ), группами ГАГ ( $p<0,0001$ ) и ХАГ ( $p<0,0001$ ). В группе ХАГ соотношение маркеров было самым низким, и эта разница была достоверна при сравнении со всеми подгруппами и группами, кроме ГАГ: с РуПЭ ( $p=0,033$ ), РтПЭ ( $p<0,0001$ ), ПуПЭ ( $p=0,007$ ), ПтПЭ ( $p=0,002$ ) и ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,003$ ). В группе ГАГ данное соотношение также было статистически значимо ниже в сравнении с подгруппой ПтПЭ ( $p=0,007$ ) и группой ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,035$ ).

**Про- и антиангиогенные маркеры преэклампсии**

Маркер	Подгруппы				Группы		
	IA (n=5)	IB (n=20)	IIA (n=20)	IIB (n=20)	III (n=20)	IV (n=20)	V (n=20)
PlGF	106±90	2391±611 <sup>1</sup>	137±89 <sup>2</sup>	108±54 <sup>3</sup>	195±96	225±147	77±68 <sup>4,5</sup>
sFlt-1	10545± 5869	14076± 7841	11134 ±6045	14070 ±5336	6426± 4860 <sup>6,7</sup>	4619± 4049 <sup>8,9</sup>	25587± 45025
sFlt-1/ PlGF	190±161	504±386 <sup>1</sup>	114±80	151±64	115±83 <sup>2,10</sup>	52±37 <sup>8,9</sup>	496±308

<sup>1</sup> p<0,01 по сравнению с подгруппами IIA (ПуПЭ), IIB (ПтПЭ), группами III (ГАГ) и IV (ХАГ)

<sup>2</sup> p<0,05 по сравнению с группой V (ПЭ на фоне ХАГ)

<sup>3</sup> p<0,05 по сравнению с группой IV (ХАГ)

<sup>4</sup> p<0,05 по сравнению с группой III (ГАГ)

<sup>5</sup> p<0,01 по сравнению с группой IV (ХАГ)

<sup>6</sup> p<0,01 по сравнению с подгруппами IIB (РтПЭ) и IIB (ПтПЭ)

<sup>7</sup> p<0,05 по сравнению с подгруппой IIA (ПуПЭ)

<sup>8</sup> p<0,05 по сравнению с подгруппой IA (РуПЭ) и группой V (ПЭ на фоне ХАГ)

<sup>9</sup> p<0,01 по сравнению с подгруппами IIB (РтПЭ), IIA (ПуПЭ), IIB (ПтПЭ) и группой III (ГАГ)

<sup>10</sup> p<0,01 по сравнению с подгруппой IIB (ПтПЭ)

Сравнительный анализ антигипертензивной и нейропротективной терапии среди пациенток с повышенным АД показал достоверные различия между группами (таблица № 17). Так, однокомпонентную гипотензивную терапию достоверно чаще получали пациентки с ГАГ и ПуПЭ в сравнении с РтПЭ (p=0,005) и ПЭ на фоне ХАГ (p=0,002). Пациентки с ХАГ также достоверно чаще обходились однокомпонентной терапией в сравнении с женщинами с РтПЭ (p=0,044). Пациентки из групп ПтПЭ и ХАГ также получали однокомпонентную терапию статистически значимо чаще в сравнении с пациентками с ПЭ на фоне ХАГ (p=0,022).

Двухкомпонентная терапия достоверно чаще назначалась женщинам с РтПЭ в сравнении с ПуПЭ и ГАГ (p=0,011). Пациентки с ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ чаще получали два антигипертензивных препарата в сравнении с ПуПЭ (p=0,002) и ГАГ (p=0,048).

Достоверных различий в частоте назначения трехкомпонентной терапии выявлено не было.

Противосудорожную терапию получали все пациентки с тяжелыми формами ПЭ. Таким образом, частота введения магния сульфата была статистически значимо выше в группах РтПЭ и ПтПЭ в сравнении с ПуПЭ и ГАГ ( $p < 0,0001$ ). Нейропротективная (противосудорожная) терапия была также достоверно чаще проведена пациенткам с ПЭ на фоне ХАГ в сравнении с пациентками с ПуПЭ и ГАГ ( $p = 0,003$ ).

Таблица 17

**Антигипертензивная и противосудорожная терапия у беременных с гипертензивными нарушениями**

Антигипертензивная терапия	Подгруппы				Группы		
	IA (n=5)	IB (n=20)	IIA (n=20)	IIB (n=20)	III (n=20)	IV (n=20)	V (n=20)
Однокомпонентная	4 (80%)	10 (50%) <sup>1,2</sup>	19 (95%) <sup>3</sup>	15 (75%) <sup>4</sup>	19 (95%) <sup>5</sup>	15 (75%) <sup>6</sup>	9 (45%)
Двухкомпонентная	1 (20%)	9 (45%) <sup>7</sup>	1 (5%) <sup>8,9</sup>	5 (25%)	1 (5%) <sup>10,11</sup>	6 (30%)	7 (35%)
Трехкомпонентная	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (20%)
Противосудорожная	3 (60%)	20 (100%) <sup>12</sup>	2 (10%)	14 (70%) <sup>13</sup>	2 (10%)	3 (15%)	12 (60%) <sup>14</sup>

<sup>1</sup>  $p < 0,01$  по сравнению с группами IIA (ПуПЭ) и III (ГАГ)

<sup>2</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с группой IV (ХАГ)

<sup>3,4,5,6</sup>  $p < 0,01$  по сравнению с группой V (ПЭ на фоне ХАГ)

<sup>7</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с группами IIA (ПуПЭ) и III (ГАГ)

<sup>8,10</sup>  $p < 0,01$  по сравнению с группой IV (ХАГ)

<sup>9,11</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с группой V (ПЭ на фоне ХАГ)

<sup>12,13,14</sup>  $p < 0,01$  по сравнению с группами IIA (ПуПЭ) и III (ГАГ)

Характер суточного ритма, по данным суточного мониторирования АД, представлен в таблице № 18. Согласно результатам сравнительного анализа, частота нормального снижения ночного АД («диппер») была достоверно чаще зафиксирована в группе ГАГ в сравнении с РтПЭ ( $p = 0,003$ ), а также ПтПЭ и ПЭ на фоне ХАГ ( $p = 0,024$ ).

Частота недостаточного снижения АД в ночные часы («нон-диппер») была самой высокой в группах с тяжелой ПЭ, причем в подгруппе РтПЭ этот показатель был достоверно выше в сравнении с пациентками с ГАГ ( $p=0,029$ ), а в подгруппе с ПтПЭ - в сравнении с пациентками подгруппы с ПуПЭ ( $p=0,01$ ) и группы с ГАГ ( $p=0,005$ ).

Частота «нон-дипперов» отдельно по систолическому и диастолическому АД, а также «найтпикеров» со стабильно повышенным АД в ночные часы достоверно не различалась между группами. Однако пациентки-«найтпикеры» наблюдались исключительно в подгруппе РтПЭ (20%), а также в группах ХАГ (10%) и ПЭ на фоне ХАГ (20%).

Таблица 18

### Степень снижения ночного АД, по данным СМАД, в группах с гипертензией

Особенности СМАД / Степень снижения ночного АД	Подгруппы				Группы		
	IA (n=5)	IB (n=20)	IIA (n=20)	IIB (n=20)	III (n=20)	IV (n=20)	V (n=20)
Диппер	2 (40%)	2 (10%) <sup>1</sup>	8 (40%)	4 (20%) <sup>2</sup>	12 (60%)	6 (30%)	4 (20%) <sup>3</sup>
Нондиппер	2 (40%)	8 (40%) <sup>4</sup>	2 (10%)	10 (50%) <sup>5,6</sup>	1 (5%)	6 (30%)	6 (30%)
Нондиппер по САД	1 (20%)	7 (35%)	6 (30%)	5 (25%)	5 (25%)	5 (25%)	6 (30%)
Нондиппер по ДАД	0 (0%)	1 (5%)	3 (15%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Найтпикер	0 (0%)	4 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (10%)	4 (20%)

<sup>1,6</sup>  $p < 0,01$  по сравнению с группой III (ГАГ)

<sup>2,3,4</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с группой III (ГАГ)

<sup>5</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с подгруппой IIA (ПуПЭ)

Сравнительный анализ сроков разрешения, представленный в таблице № 19, выявил значимые различия между всеми группами. Средний срок родоразрешения в подгруппе с РуПЭ составил  $33,98 \pm 3,34$  недели, в подгруппе с

РтПЭ -  $29,83 \pm 3,58$  недели, в подгруппе с ПуПЭ -  $38,06 \pm 1,72$  недели, в подгруппе с ПтПЭ -  $37,51 \pm 1,44$  недели, в группах с ГАГ -  $37,78 \pm 1,11$  недели; ХАГ -  $37,59 \pm 2,35$  недели; ПЭ на фоне ХАГ -  $34,18 \pm 4,14$  недели и, наконец, в контрольной группе -  $39,38 \pm 1,04$  недели. При более глубоком анализе оказалось, что наименьший срок родоразрешения наблюдался в подгруппе с РтПЭ ( $p=0,041$  в сравнении с РуПЭ и  $p<0,0001$  по сравнению с оставшимися группами). Родоразрешение в подгруппе РуПЭ также происходило статистически значимо раньше, чем в большинстве групп: в сравнении с ПуПЭ ( $p=0,012$ ), ПтПЭ ( $p=0,029$ ), ГАГ ( $p=0,011$ ), ХАГ ( $p=0,014$ ), контролем ( $p<0,0001$ ). При развитии ПЭ на фоне ХАГ также отмечено более раннее родоразрешение, и разница была достоверной при сравнении с ПуПЭ ( $p=0,014$ ), ГАГ ( $p=0,046$ ) и ХАГ ( $p=0,015$ ). Таким образом, самый поздний срок родоразрешения наблюдался в контрольной группе ( $p=0,002$  при сравнении с ПуПЭ,  $p<0,0001$  по сравнению с оставшимися группами).

Таблица 19

### Сроки родоразрешения обследованных женщин

	Подгруппы				Группы			
	IA (n=5)	IB (n=20)	IIA (n=20)	IIB (n=20)	III (n=20)	IV (n=20)	V (n=20)	VI (n=40)
Средний срок родоразрешения, недели	$33,98 \pm 3,34$ <sup>1,2</sup>	$29,83 \pm 3,58$ <sup>3</sup>	$38,06 \pm 1,72$	$37,51 \pm 1,44$	$37,78 \pm 1,11$	$37,59 \pm 2,35$	$34,18 \pm 4,14$ <sup>4</sup>	$39,38 \pm 1,04$ <sup>5</sup>

<sup>1</sup>  $p<0,05$  по сравнению с подгруппами IB (РтПЭ), IIA (ПуПЭ), IIB (ПтПЭ), группами III (ГАГ) и IV (ХАГ)

<sup>2</sup>  $p<0,01$  по сравнению с группой VI (контроль)

<sup>3</sup>  $p<0,05$  по сравнению с подгруппами IIA (ПуПЭ), IIB (ПтПЭ), группами III (ГАГ), IV (ХАГ), V (ПЭ на фоне ХАГ) и VI (контроль)

<sup>4</sup>  $p<0,05$  по сравнению с группами IIB (ПтПЭ), III (ГАГ) и IV (ХАГ)

<sup>5</sup>  $p<0,01$  по сравнению с группами IB (РтПЭ), IIA (ПуПЭ), IIB (ПтПЭ), III (ГАГ), IV (ХАГ) и V (ПЭ на фоне ХАГ)

При анализе длительности течения ПЭ от манифестации ее первых симптомов до родоразрешения, как видно, из таблицы №20, оказалось, что в

группах с ранней ПЭ заболевание протекало дольше в сравнении с группами поздней ПЭ (РуПЭ против ПуПЭ –  $p=0,011$ , РуПЭ против ПтПЭ –  $p=0,006$ ; РтПЭ против ПуПЭ –  $p=0,001$ , РтПЭ против ПтПЭ –  $p<0,0001$ ). Однако от дебюта гипертензии с последующим присоединением протеинурии до родоразрешения в группе ПЭ на фоне ХАГ проходило больше всего времени в сравнении с РтПЭ ( $p=0,012$ ), ПуПЭ ( $p<0,0001$ ) и ПтПЭ ( $p<0,0001$ ).

Таблица 20

### Длительность течения ПЭ до родоразрешения

	Подгруппы				Группа
	IA (n=5)	IB (n=20)	IIA (n=20)	IIB (n=20)	V (n=20)
Длительность течения ПЭ, нед.	6,58±4,89* <sup>1</sup>	4,04±2,76 <sup>2</sup>	2,13±1,89	1,8±1,36	11,48± 7,62 <sup>3,4</sup>

<sup>1,2,3</sup>  $p<0,01$  по сравнению с группами IIA (ПуПЭ) и IIB (ПтПЭ)

<sup>4</sup>  $p<0,05$  по сравнению с группой IB (РтПЭ)

\*- Умеренная с прогрессированием в тяжелую ПЭ

По результатам сравнительного анализа показаний к родоразрешению, также были выявлены достоверные различия между группами (таблица 21). Так, все пациентки из подгруппы IB с РтПЭ были родоразрешены в связи с нарастанием тяжести ПЭ (отсутствие эффекта от проводимой антигипертензивной терапии, ухудшение лабораторных показателей, появление неврологической симптоматики, в т.ч. зрительных нарушений), и различия были статистически значимы при сравнении с РуПЭ ( $p=0,003$ ), ПуПЭ ( $p<0,0001$ ), ПтПЭ ( $p=0,002$ ), ГАГ ( $p<0,0001$ ), ХАГ ( $p=0,043$ ), ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,001$ ), и контролем ( $p<0,0001$ ). По тем же показаниям были родоразрешены 60% женщин из подгруппы IIB ПтПЭ, что было достоверно чаще, чем в подгруппе с ПуПЭ, группах с ГАГ и ХАГ ( $p=0,048$ ).

Частота родоразрешения пациенток в связи с выраженными нарушениями состояния плода была сопоставима между группами.

Ни одна из женщин из группы ранней ПЭ не была родоразрешена в плановом порядке, и различия были достоверны при сравнении со всеми исследуемыми группами: с РуПЭ ( $p=0,043$ ), ПуПЭ ( $p<0,0001$ ), ПтПЭ ( $p=0,027$ ), ГАГ ( $p<0,0001$ ), ХАГ ( $p<0,0001$ ), ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,001$ ) и контролем ( $p<0,0001$ ). Плановое родоразрешение имело место статистически значимо чаще в группе ПуПЭ ( $p=0,011$ ), ГАГ ( $p=0,004$ ) и ХАГ ( $p<0,0001$ ) в сравнении с ПтПЭ. Также достоверно большая доля женщин из группы ХАГ была родоразрешена планово в сравнении с пациентками группы ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,002$ ). Все пациентки из контрольной группы были родоразрешены в плановом порядке, и данная частота была достоверно выше в сравнении с РуПЭ ( $p<0,0001$ ), РтПЭ ( $p<0,0001$ ), ПуПЭ ( $p=0,008$ ), ПтПЭ ( $p<0,0001$ ), ГАГ ( $p=0,025$ ) и ПЭ на фоне ХАГ ( $p<0,0001$ ).

Таблица 21

### Показания к родоразрешению у обследованных

	Подгруппы				Группы			
	IA (n=5)	IB (n=20)	IIA (n=20)	IIB (n=20)	III (n=20)	IV (n=20)	V (n=20)	VI (n=40)
Нарастание тяжести ПЭ	4 (80%)	20 (100%) <sup>1,2</sup>	4 (20%)	12 (60%) <sup>3</sup>	4 (20%)	3 (15%)	10 (50%)	0 (0%)
Выраженные нарушения состояния плода	1 (20%)	0 (0%)	1 (5%)	3 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Плановое родоразрешение	0 (0%)	0 (0%) <sup>4,5</sup>	15 (75%)	5 (25%) <sup>6,7</sup>	16 (80%)	17 (85%) <sup>8</sup>	10 (50%)	40 (100%) <sup>9,10</sup>

<sup>1</sup>  $p<0,01$  по сравнению с группами IA (РуПЭ), IIA (ПуПЭ), IIB (ПтПЭ), III (ГАГ), V (ПЭ на фоне ХАГ) и VI (контроль)

<sup>2</sup>  $p<0,05$  по сравнению с группой IV (ХАГ)

<sup>3</sup>  $p<0,05$  по сравнению с группами IIA (ПуПЭ), III (ГАГ) и IV (ХАГ)

<sup>4</sup>  $p<0,01$  по сравнению с группами IIA (ПуПЭ), III (ГАГ), IV (ХАГ), V (ПЭ на фоне ХАГ) и VI (контроль)

<sup>5</sup>  $p<0,05$  по сравнению с группами IB (РтПЭ) и IIB (ПтПЭ)

<sup>6</sup>  $p<0,01$  по сравнению с группами III (ГАГ), IV (ХАГ) и VI (контроль)

<sup>7</sup>  $p<0,05$  по сравнению с группой IIB (ПтПЭ)

<sup>8</sup>  $p<0,05$  по сравнению с группой V (ПЭ на фоне ХАГ)

<sup>9</sup>  $p<0,01$  по сравнению с группами IA (РтПЭ), IB (РуПЭ), IIA (ПуПЭ), IIB (ПтПЭ) и V (ПЭ на фоне ХАГ)

<sup>10</sup>  $p<0,05$  по сравнению с группой III (ГАГ)

Частота различных методов родоразрешения отражена в таблице № 22. Согласно представленным данным, частота родоразрешения через естественные родовые пути была наименьшей в подгруппе IB (РтПЭ), и статистически значимые различия были получены при сравнении с подгруппой IIА (ПуПЭ) ( $p=0,011$ ), группами III (ГАГ) ( $p=0,002$ ), IV (ХАГ) ( $p=0,048$ ) и контрольной группой ( $p<0,0001$ ). Частота самопроизвольных родов также была выше в контрольной группе по сравнению с подгруппой IIB (ПтПЭ) ( $p=0,012$ ) и группой ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,004$ ).

Практически все женщины из подгруппы с РтПЭ были родоразрешены путем операции кесарева сечения в экстренном порядке, частота которого была статистически значимо выше в сравнении подгруппами с ПуПЭ ( $p<0,0001$ ), ПтПЭ ( $p=0,002$ ), группами ГАГ ( $p<0,0001$ ), ХАГ ( $p<0,0001$ ), ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,002$ ) и контролем ( $p<0,0001$ ). Частота экстренного абдоминального родоразрешения была наименьшей в контрольной группе, что подтверждается статистически значимой разницей при сравнении с подгруппами с РуПЭ ( $p=0,017$ ), ПуПЭ ( $p=0,033$ ), ПтПЭ ( $p=0,004$ ) и группой с ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,004$ ).

Как видно из таблицы № 22, ни одна женщина из группы РтПЭ не была оперативно родоразрешена в плановом порядке (статистически значимая достоверность различий при сравнении с ПтПЭ ( $p=0,027$ ), ГАГ ( $p=0,027$ ), ХАГ ( $p=0,02$ ), ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,013$ ) и с контрольной группой ( $p=0,025$ )).

### Особенности родоразрешения обследованных женщин

Вид родоразрешения	Подгруппы				Группы			
	IA (n=5)	IB (n=20)	IIA (n=20)	IIB (n=20)	III (n=20)	IV (n=20)	V (n=20)	VI (n=40)
Самопроизвольные роды	1 (20%)	1 (5%) <sup>1,2</sup>	9 (45%)	5 (25%)	11 (55%)	7 (35%)	4 (20%)	27 (67,5%) <sup>3,4</sup>
Экстренное кесарево сечение	3 (60%)	19 (95%) <sup>5</sup>	7 (35%)	9 (45%)	3 (15%)	2 (10%)	9 (45%)	3 (7,5%) <sup>6,7</sup>
Плановое кесарево сечение	1 (20%)	0 (0%) <sup>8,9</sup>	4 (20%)	6 (30%)	6 (30%)	9 (45%)	7 (35%)	10 (25%)

<sup>1</sup> p<0,01 по сравнению с группами III (ГАГ) и VI (контроль)

<sup>2</sup> p<0,05 по сравнению с группами IIA (ПуПЭ) и IV (ХАГ)

<sup>3</sup> p<0,01 по сравнению с группой V (ПЭ на фоне ХАГ)

<sup>4</sup> p<0,05 по сравнению с группой IIB (ПтПЭ)

<sup>5</sup> p<0,01 по сравнению с группами IIA (ПуПЭ), IIB (ПтПЭ), III (ГАГ), IV (ХАГ), V (ПЭ на фоне ХАГ) и VI (контроль)

<sup>6</sup> p<0,01 по сравнению с группами IB (РтПЭ), IIB (ПтПЭ) и V (ПЭ на фоне ХАГ)

<sup>7</sup> p<0,05 по сравнению с группами IA (РуПЭ) и IIA (ПуПЭ)

<sup>8</sup> p<0,01 по сравнению с группой IV (ХАГ)

<sup>9</sup> p<0,05 по сравнению с группами IIB (ПтПЭ), III (ГАГ), V (ПЭ на фоне ХАГ) и VI (контроль)

Таким образом, сравнительный анализ течения беременности у обследованных пациенток показал, что течение первого триместра в целом не различалось между группами. Однако уже в первом триместре было зафиксировано повышение АД в группе ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ. Второй триместр ознаменовался развитием гипертензии и протеинурии в группе ранней ПЭ, при этом частота данных нарушений была статистически значимо выше при тяжелой форме заболевания. СЗРП также достоверно чаще был диагностирован в подгруппе РтПЭ. В связи с более тяжелым течением РтПЭ частота родоразрешения женщин данной подгруппы была достоверно выше в сравнении с другими группами.

В третьем же триместре частота СЗРП была выше среди пациенток с ПтПЭ, а также с РтПЭ и ПЭ на фоне ХАГ. Нарушение кровотоков в третьем триместре чаще регистрировалось у пациенток с ПтПЭ. Тромбоцитопения чаще отмечалась

у женщин с РтПЭ. Особое значение имеет тот факт, что HELLP-синдром развивался лишь у женщин с тяжелой ПЭ (ранней и поздней). Исходя из представленных данных, можно сделать вывод о том, что именно для тяжелых форм ПЭ характерно развитие указанных выше осложнений. Вероятно, наши данные подтверждают корреляцию между уровнем про- и антиангиогенных молекул и тяжестью течения ПЭ, поскольку соотношение sFlt-1/ PlGF было самым высоким в подгруппе РтПЭ. Можно предположить, что адаптация гемодинамических показателей была наиболее сохранной в группе пациенток с ГАГ, поскольку в данной группе наблюдалась наибольшая частота «дипперов», согласно показателям СМАД.

Длительность пролонгирования беременности у пациенток с ПЭ была наибольшей в группе ранней ПЭ, что, очевидно, определялось интересами плода.

Относительно срока родоразрешения, то он ожидаемо был ниже в группе ранней ПЭ, причем все женщины из подгруппы РтПЭ были родоразрешены в связи с нарастанием тяжести ПЭ, и частота экстренного кесарева сечения в этой группе достигала 95%. Более того, большая часть пациенток из подгруппы ПтПЭ была родоразрешена по тем же показаниям.

### **3.1.3. Исходы родов и течение раннего неонатального периода**

Стратификация родов по срокам родоразрешения в каждой группе с целью объективизации состояния новорожденных представлена в таблице № 23. Как видно, очень ранние преждевременные роды в сроке 22-27,6 недель отмечены только у 5(25%) женщин с РтПЭ и у 3 (15%) женщин с ПЭ на фоне ХАГ. При этом была получена достоверная разница между группой РтПЭ и контрольной ( $p=0,008$ ).

Ранние преждевременные роды в сроке 28-33,6 недель встречались только у женщин с ПЭ, а именно с РуПЭ – у 2 (40%), с РтПЭ – у 9 (45%), с ПЭ на фоне ХАГ – у 6 (30%). И эти различия были статистически значимы. В подгруппе РуПЭ роды в указанные сроки происходили достоверно чаще, чем в подгруппах: ПуПЭ

( $p=0,043$ ), ПтПЭ ( $p=0,043$ ), группах ГАГ ( $p=0,043$ ), ХАГ ( $p=0,043$ ) и контрольной ( $p=0,005$ ). В подгруппе РтПЭ их частота была достоверно выше, чем в подгруппах ПуПЭ ( $p=0,002$ ), ПтПЭ ( $p=0,002$ ), группах ГАГ ( $p=0,002$ ), ХАГ ( $p=0,002$ ) и контрольной ( $p<0,0001$ ). У пациенток с ПЭ на фоне ХАГ частота ранних преждевременных родов также была достоверно выше, чем в подгруппах с ПуПЭ ( $p=0,027$ ), ПтПЭ ( $p=0,002$ ), группах с ГАГ ( $p=0,027$ ), ХАГ ( $p=0,027$ ) и контрольной ( $p=0,002$ ).

Что касается преждевременных родов в сроке 34-36,6 недель, то они произошли у 3 (60%) пациенток с РуПЭ, у 6(30%) – с РтПЭ, у 3 (15%) с ПуПЭ и у 7 (35%) - с ПЭ на фоне ХАГ. Таким образом, их частота была достоверно выше в группах РуПЭ, РтПЭ и ПтПЭ в сравнении с группами ГАГ, ХАГ, ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,003$ ,  $p=0,027$  и  $p=0,013$ , соответственно) и контрольной ( $p=0,0001$ ,  $p=0,002$  и  $p=0,001$ , соответственно).

Как продемонстрировано в таблице № 23, ни одна из женщин из группы ранней ПЭ не была родоразрешена в доношенном сроке в отличие от женщин с ГАГ, ХАГ и контрольной группы, где во всех случаях роды произошли в срок. Следовательно, в подгруппах с РуПЭ и РтПЭ частота своевременных родов была статистически значимо ниже, чем в подгруппах ПуПЭ ( $p=0,002$  и  $p<0,0001$ , соответственно), ПтПЭ ( $p=0,036$  и  $p<0,0001$ , соответственно), группах с ГАГ ( $p<0,0001$ ), ХАГ ( $p<0,0001$ ) и контрольной ( $p<0,0001$ ). Более того, этот показатель в подгруппе РтПЭ был даже ниже, чем в группе ПЭ на фоне ХАГ ( $p<0,0001$ ). В подгруппе ПтПЭ своевременно были родоразрешены 13 (65%) женщин, что достоверно реже в сравнении с группой ГАГ ( $p=0,013$ ), ХАГ ( $p=0,013$ ) и контрольной ( $p<0,0001$ ). В группе ПЭ на фоне ХАГ родоразрешение в доношенном сроке имело место у 11 (55%) женщин, что было также статистически значимо реже в сравнении с группами ГАГ ( $p=0,002$ ), ХАГ ( $p=0,002$ ) и контрольной ( $p<0,0001$ ).

## Гестационные сроки родоразрешения у обследованных

	Подгруппы				Группы			
	IA (n=5)	IB (n=20)	IIA (n=20)	IIB (n=20)	III (n=20)	IV (n=20)	V (n=20)	VI (n=40)
Средний срок родов (недели)	33,98± 3,34	29,83± 3,58	38,06± 1,72	37,51± 1,44	37,78± 1,11	37,59± 2,35	34,18± 4,14	39,38± 1,04
*22-27,6 нед.	0 (0%)	5 (25%) <sup>1</sup>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (15%)	0 (0%)
*28-33,6 нед.	2 (40%) <sup>2,3</sup>	9 (45%) <sup>4</sup>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (30%) <sup>5,6</sup>	0 (0%)
*34-36,6 нед.	3 (60%) <sup>7</sup>	6 (30%) <sup>8,9</sup>	3 (15%)	7 (35%) <sup>10,11</sup>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
≥ 37 нед.	0 (0%) <sup>12,13</sup>	0 (0%) <sup>14</sup>	17 (85%)	13 (65%) <sup>15,16</sup>	20 (100%)	20 (100%)	11 (55%) <sup>17</sup>	40 (100%)

<sup>1,2</sup> p<0,01 по сравнению с группой VI (контроль)

<sup>3</sup> p<0,05 по сравнению с подгруппами IIA (ПуПЭ), IIB (ПтПЭ), группами III (ГАГ), IV (ХАГ) и VI (контроль)

<sup>4</sup> p<0,01 по сравнению с подгруппами IIA (ПуПЭ), IIB (ПтПЭ), группами III (ГАГ), IV (ХАГ) и VI (контроль)

<sup>5</sup> p<0,01 по сравнению с подгруппой IIB (ПтПЭ) и VI (контроль)

<sup>6</sup> p<0,05 по сравнению с группами IIA (ПуПЭ), III (ГАГ) и IV (ХАГ)

<sup>7</sup> p<0,01 по сравнению с группами III (ГАГ), IV (ХАГ), V (ПЭ на фоне ХАГ) и группой VI (контроль)

<sup>8,10,15</sup> p<0,01 по сравнению с группой VI (контроль)

<sup>9,11</sup> p<0,05 по сравнению с группами III (ГАГ), IV (ХАГ) и V (ПЭ на фоне ХАГ)

<sup>12</sup> p<0,01 по сравнению с подгруппой IIA (ПуПЭ), группами III (ГАГ), IV (ХАГ) и VI (контроль)

<sup>13</sup> p<0,05 по сравнению с подгруппой IIB (ПтПЭ)

<sup>14</sup> p<0,01 по сравнению с подгруппами IIA (ПуПЭ), IIB (ПтПЭ), группами III (ГАГ), IV (ХАГ), V (ПЭ на фоне ХАГ) и VI (контроль)

<sup>16</sup> p<0,05 по сравнению с группами III (ГАГ) и IV (ХАГ)

<sup>17</sup> p<0,05 по сравнению с группами III (ГАГ), IV (ХАГ) и VI (контроль)

При изучении неонатальных исходов, представленных в таблице № 24, в первую очередь, были отмечены закономерные статистически значимые различия в массе новорожденных. Как и ожидалось, этот показатель был самым низким в группах ранней ПЭ, причем при тяжелой форме заболевания вес новорожденного был даже ниже. Так, масса новорожденного была достоверно ниже у пациенток с РуПЭ в сравнении с ПуПЭ (p=0,005), ГАГ (p=0,004) и ХАГ (p=0,021). Также достоверные различия были получены при сравнении группы РтПЭ с РуПЭ

( $p=0,049$ ), ПуПЭ, ПтПЭ, ГАГ, ХАГ ( $p<0,0001$ ) и ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,003$ ). В группе поздней ПЭ масса новорожденного была достоверно ниже также при тяжелом течении заболевания: в сравнении с ПуПЭ ( $p=0,002$ ), ГАГ ( $p=0,004$ ) и ХАГ ( $p=0,023$ ). Среди пациенток с ПтПЭ и ПЭ на фоне ХАГ масса новорожденного была сопоставима, поэтому в группе ПЭ на фоне ХАГ этот показатель также оказался статистически значимо ниже, чем в группах ПуПЭ ( $p=0,001$ ), ГАГ ( $p=0,004$ ) и ХАГ ( $p=0,009$ ). Как и ожидалось, наибольшая масса наблюдалась в контрольной группе, и различия были достоверны при сравнении со всеми остальными группами ( $p<0,0001 - p=0,003$ ).

Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах были самыми низкими в подгруппе IB с РтПЭ, и эти различия были статистически значимыми при сравнении со всеми группами, кроме подгруппы IA с РуПЭ ( $p<0,0001 - p=0,003$ ). Также стоит отметить, что в группе V (ПЭ на фоне ХАГ) оценка состояния новорожденного на 1-й минуте была ниже, чем в группе IV (ХАГ) ( $p=0,036$ ), а на 5-й – ниже, чем в подгруппе IIА (ПуПЭ) ( $p=0,047$ ). Что неудивительно, наилучшие показатели были в контрольной группе, и разница была достоверной также при сравнении со всеми группами ( $p<0,0001 - p=0,036$ ).

Все недоношенные дети были рождены от матерей с ПЭ, при этом частота рождения недоношенных детей в группе с ранней ПЭ составила 100%, в то время как в подгруппах с ПуПЭ -15%, ПтПЭ – 35%, в группе ПЭ на фоне ХАГ – 45%. Различия были статистически значимыми при сравнении подгрупп РуПЭ и РтПЭ со всеми, кроме группы ПЭ на фоне ХАГ ( $p<0,0001 - p=0,027$ ).

Частота рождения детей с внутриутробной задержкой роста (СЗРП) была наибольшей в подгруппе РтПЭ (60%), что отражается в статистически значимых различиях со всеми исследуемыми группами, кроме подгруппы РуПЭ ( $p<0,0001 - p=0,036$ ). В группе с ПтПЭ частота СЗРП равнялась 40%, что было достоверно выше в сравнении с группой ХАГ ( $p=0,034$ ).

Обращает на себя внимание высокая частота осложнений раннего неонатального периода в группах с ранней ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ. Так, частота РДС в подгруппе РуПЭ составила 60%, что достоверно выше, чем в группах ПтПЭ ( $p=0,002$ ), ГАГ ( $p=0,003$ ) и ХАГ ( $p=0,002$ ); в подгруппе РтПЭ - 65%, различия были достоверными при сравнении с подгруппами с ПуПЭ и ПтПЭ, группами ГАГ и ХАГ ( $p<0,0001$ ); в группе ПЭ на фоне ХАГ частота РДС отмечалась в каждом третьем случае и равнялась 35% и была достоверно выше, чем в подгруппе с ПтПЭ ( $p=0,048$ ) и группе с ГАГ ( $p=0,013$ ).

Высокая частота врожденной пневмонии имела место в подгруппе РтПЭ (80%), что достоверно выше, чем в подгруппах ПуПЭ, ПтПЭ и группах ГАГ, ХАГ ( $p<0,0001$ ). В группе ПЭ на фоне ХАГ данный показатель достигал 50%, что было статистически значимо выше, чем в подгруппах с ПуПЭ ( $p=0,005$ ), ПтПЭ ( $p=0,016$ ), группах ГАГ ( $p=0,016$ ) и ХАГ ( $p=0,001$ ).

Внутрижелудочковые кровоизлияния в основном были зафиксированы у детей, рожденных от матерей с РтПЭ. Частота данного осложнения в данной подгруппе составила 55% и была достоверно выше в сравнении с подгруппами с ПуПЭ и ПтПЭ, а также с группами с ГАГ и ХАГ ( $p<0,0001 - p=0,02$ ).

Ранняя неонатальная смерть была зарегистрирована только в двух группах: РтПЭ и ПЭ на фоне ХАГ - по два случая в каждой из подгрупп.

Все остальные дети после периода выхаживания на 1 и 2 этапах неонатологических отделений были выписаны домой.

**Неонатальные исходы у обследованных пациенток**

Показатели	Подгруппы				Группы			
	IA (n=5)	IB (n=20)	IIA (n=20)	IIB (n=20)	III (n=20)	IV (n=20)	V (n=20)	VI (n=40)
1	2				3			
	4	5	6	7	8	9	10	11
Живорожденные	5 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	40 (100%)
Мальчик	3 (60%)	11 (55%)	11 (55%)	12 (60%)	9 (45%)	12 (60%)	7 (35%)	19 (47,5%)
Девочка	2 (40%)	9 (45%)	9 (45%)	8 (40%)	11 (55%)	8 (40%)	13 (65%)	21 (52,5%)
Средняя масса тела при рождении (г)	1801,2± 790,8 <sup>1,2</sup>	1110,85 ±533 <sup>3,4</sup>	3005,8± 576 <sup>5</sup>	2545,7± 477,22 <sup>6,7</sup>	2971,1± 388	2891,95 ±713,99	2081,25 ± 1017,68 <sup>8</sup>	3428,42± 333 <sup>9</sup>
Оценка по шкале Апгар, 1 мин., балл	7±1	5,55 ±1,85 <sup>10</sup>	7,75 ±0,55	7,65 ±0,81	7,75 ±0,44	7,75 ±0,72	6,95 ±1,73 <sup>11</sup>	8 <sup>12</sup>
Оценка по шкале Апгар, 5 мин., балл	8±1	6,75 ± 1,68 <sup>13</sup>	8,7 ± 0,47	8,6 ± 0,68	8,55 ± 0,6	8,55 ± 0,69	8±1,3 <sup>14</sup>	8,92± 0,28 <sup>15</sup>
Недоношенность	5 (100%) <sup>16</sup>	20 (100%) <sup>17</sup>	3 (15%)	7 (35%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (45%)	0 (0%)
СЗРП	2 (40%)	12 (60%) <sup>18</sup>	3 (15%)	8 (40%) <sup>19</sup>	3 (15%)	1 (5%)	7 (35%)	0 (0%)
РДС	3 (60%) <sup>20</sup>	13 (65%) <sup>21</sup>	2 (10%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (35%) <sup>22</sup>	0 (0%)
Врожденная пневмония	3 (60%)	16 (80%) <sup>23</sup>	1 (5%)	2 (10%)	3 (15%)	0 (0%)	10 (50%) <sup>24</sup>	0 (0%)
ВЖК	1 (20%)	11 (55%) <sup>25</sup>	0 (0%)	3 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (25%)	0 (0%)

Продолжение таблицы 24

1	2				3			
	4	5	6	7	8	9	10	11
Сепсис	0 (0%)	4 (20%) <sup>26</sup>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (10%)	0 (0%)
Неонатальные судороги	0 (0%)	5 (25%) <sup>27</sup>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (10%)	0 (0%)
Ранняя неонатальная смерть	0 (0%)	2 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (10%)	0 (0%)
Выписка новорожденного	5 (100%)	18 (90%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	18 (90%)	40 (100%)

<sup>1</sup> p<0,01 по сравнению с группами IIА (ПуПЭ), III (ГАГ) и VI (контроль)

<sup>2</sup> p<0,05 по сравнению с группой IV (ХАГ)

<sup>3</sup> p<0,01 по сравнению с группами IIА (ПуПЭ), IIВ (ПтПЭ), III (ГАГ), IV (ХАГ), V (ПЭ на фоне ХАГ) и VI (контроль)

<sup>4</sup> p<0,05 по сравнению с группой IA (РуПЭ)

<sup>5</sup> p<0,01 по сравнению с группами IIВ (ПтПЭ), V (ПЭ на фоне ХАГ) и VI (контроль)

<sup>6</sup> p<0,01 по сравнению с группами III (ГАГ) и VI (контроль)

<sup>7</sup> p<0,05 по сравнению с группой IV (ХАГ)

<sup>8</sup> p<0,01 по сравнению с группами IB (РтПЭ), IIА (ПуПЭ), III (ГАГ), IV (ХАГ) и VI (контроль)

<sup>9,12</sup> p<0,01 по сравнению со всеми группами

<sup>10,13</sup> p<0,01 по сравнению с группами IIА (ПуПЭ), IIВ (ПтПЭ), III (ГАГ), IV (ХАГ), V (ПЭ на фоне ХАГ) и VI (контроль)

<sup>11</sup> p<0,01 по сравнению с группой IV (ХАГ)

<sup>14</sup> p<0,01 по сравнению с группой (ПуПЭ)

<sup>15</sup> p<0,05 по сравнению со всеми группами

<sup>16,17,21,23,25</sup> p<0,01 по сравнению с группами IIА (ПуПЭ), IIВ (ПтПЭ), III (ГАГ), IV (ХАГ) и VI (контроль)

<sup>18</sup> p<0,05 по сравнению с группами IIА (ПуПЭ), IIВ (ПтПЭ), III (ГАГ), IV (ХАГ), V (ПЭ на фоне ХАГ) и VI (контроль)

<sup>19</sup> p<0,05 по сравнению с группой IV (ХАГ)

<sup>20</sup> p<0,05 по сравнению с группами IIВ (ПтПЭ), III (ГАГ), IV (ХАГ) и VI (контроль)

<sup>21,24</sup> p<0,05 по сравнению с группами IIВ (ПтПЭ), III (ГАГ) и VI (контроль)

<sup>26,27</sup> p<0,05 по сравнению с группой VI (контроль)

Как видно из таблицы № 25, отражающей продолжительность пребывания новорожденных в ОФН, ОПН и ОРИТН, дети из группы ранней ПЭ находились исключительно в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных, а потом – на 2 этапе выхаживания (отделении патологии новорожденных). В связи с этим длительность их пребывания в отделении

физиологии новорожденных была достоверно ниже в сравнении с остальными группами ( $p < 0,0001$  –  $p = 0,046$ ). Дольше всего в ОПН находились дети из подгруппы с РуПЭ, разница была достоверной при сравнении с подгруппами ПуПЭ, ПтПЭ, группами ГАГ и ХАГ ( $p < 0,0001$  –  $p = 0,046$ ), а также из подгруппы с РтПЭ, где разница была достоверной при сравнении с группами ПуПЭ, ПтПЭ, ГАГ, ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ ( $p < 0,0001$  –  $p = 0,017$ ). Кроме того, дети из группы ПЭ на фоне ХАГ также находились в ОПН дольше, чем дети из групп ПуПЭ ( $p = 0,047$ ) и ХАГ ( $p = 0,014$ ).

Согласно полученным данным, в ОРИТН попадали дети из подгрупп ранней ПЭ, ПтПЭ и группы с ПЭ на фоне ХАГ. При этом, в подгруппе с РтПЭ длительность их нахождения в данном отделении была наибольшей, что отражает статистически значимая разница в сравнении с ПтПЭ ( $p < 0,0001$ ) и ПЭ на фоне ХАГ ( $p = 0,017$ ). Дети из подгрупп РуПЭ и группы с ПЭ на фоне ХАГ также находились в ОРИТН дольше, чем дети из группы ХАГ ( $p = 0,001$  и  $p = 0,014$ , соответственно).

Таблица 25

**Длительность пребывания новорожденных в неонатологических отделениях**

Показатели	Подгруппы				Группы			
	IA (n=5)	IB (n=20)	IIA (n=20)	IIB (n=20)	III (n=20)	IV (n=20)	V (n=20)	VI (n=40)
ОФН, дни	0 <sup>1</sup>	0 <sup>2</sup>	3,45± 2,6	3,47 ±2,96	3,21± 1,98	4,87± 0,87	1,88± 2,72	4,2± 1,45
ОПН, дни	17,92 ± 10,56 <sup>3</sup>	26,3 ± 15,4 <sup>4</sup>	3,36 ± 6,18	5,78± 6,78	2,78± 6,78	1,67 ± 2,34	14,78± 24,56 <sup>5</sup>	0
ОРИТН, дни	13,9 ± 14,85 <sup>6</sup>	26,38± 28,79 <sup>7</sup>	0	1,4± 1,87	0	0	10,12± 15,36 <sup>8</sup>	0

<sup>1</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с группами IIA (ПуПЭ), IV (ХАГ) и VI (контроль)

<sup>2,4,7</sup>  $p < 0,01$  по сравнению с группами IIA (ПуПЭ), IIB (ПтПЭ), III (ГАГ), IV (ХАГ), V (ПЭ на фоне ХАГ) и VI (контроль)

<sup>3,6,8</sup>  $p < 0,01$  по сравнению с группами IIA (ПуПЭ), IIB (ПтПЭ), III (ГАГ), IV (ХАГ) и VI (контроль)

<sup>5</sup>  $p < 0,01$  по сравнению с группами IIA (ПуПЭ) и IV (ХАГ)

Суммируя все вышесказанное, становится очевидно, что неонатальные исходы были самыми тяжелыми в группе ранней ПЭ, причем в группе РтПЭ они были даже несколько хуже. Безусловно, основные осложнения неонатального периода, наблюдаемые среди этих детей, обусловлены глубокой недоношенностью. Ранние сроки родоразрешения явились причиной более высокой частоты РДС, врожденной пневмонии и ВЖК в данной группе пациентов, что привело к их более длительному нахождению в ОРИТН и ОПН и, как следствие, более поздней выписке.

### **3.1.4. Особенности течения послеродового периода и катамнез обследованных женщин**

Изучая течение послеродового периода, мы, в первую очередь, анализировали частоту нормализации АД в группах женщин с гипертензией. Как отражено в таблице № 26, у всех пациенток с ГАГ АД нормализовалось в течение первой недели после родов. И частота нормализации АД в этой группе была статистически значимо выше, чем в остальных группах ( $p < 0,0001$  –  $p = 0,043$ ). Кроме того, у половины женщин с ПуПЭ также произошла нормализация АД, что было достоверно чаще, чем в группе пациенток с ПЭ на фоне ХАГ ( $p = 0,043$ ). Частота нормализации АД в последующем статистически значимо не различалась между группами, при этом важно отметить, что отсутствие нормализации АД наблюдалось в подгруппах пациенток с РтПЭ, ПтПЭ и группе пациенток с ХАГ (10-25%).

При сравнительном анализе времени выписки обследованных женщин оказалось, что позже всех выписаны были пациентки с РтПЭ, ПтПЭ и ПЭ на фоне ХАГ. Их выписка из стационара происходила достоверно позже в сравнении с подгруппами ПуПЭ, группами с ХАГ, ГАГ и контрольной ( $p < 0,0001$  -  $p = 0,004$ ).

## Течение послеродового периода у обследованных женщин

Показатели		Подгруппы				Группы			
		IA (n=5)	IB (n=20)	IIA (n=20)	IIB (n=20)	III (n=20)	IV (n=20)	V (n=20)	VI (n=40)
Срок снижения АД	До 7 дней	3 (60%)	7 (35%)	10 (50%) <sup>1</sup>	7 (35%)	20 (100%) <sup>2</sup>	7 (35%)	3 (15%)	-
	7 дней – 6 нед.	2 (40%)	4 (20%)	2 (10%)	2 (10%)	0 (0%)	3 (15%)	4 (20%)	-
	Более 6 нед.	0 (0%)	6 (30%)	6 (30%)	8 (40%)	0 (0%)	6 (30%)	8 (40%)	-
Женщины с сохраняющейся гипертензией		0 (0%)	3 (15%)	2 (10%)	3 (15%)	0 (0%)	4 (20%)	5 (25%)	-
Выписка из стационара, сутки		5,6 ± 1,95 <sup>3</sup>	6,95 ± 2,01 <sup>4</sup>	4,3 ± 1,34	5,8 ± 1,36 <sup>5</sup>	4,1 ± 1,33	4,05 ± 1,32	6,1 ± 1,97 <sup>6</sup>	3,83 ± 0,97

<sup>1</sup> p<0,05 по сравнению со группой V (ПЭ на фоне ХАГ)

<sup>2</sup> p<0,05 по сравнению со всеми группами

<sup>3</sup> <0,01 по сравнению с группой VI (контроль)

<sup>4,5,6</sup> p<0,01 по сравнению со подгруппами IIA (ПуПЭ), группами III (ГАГ), IV (ХАГ) и VI (контроль)

Вероятно, нормализацию АД в течение первой недели после родоразрешения в группе ГАГ можно связать с наибольшей частотой «дипперов» в данной группе, по результатам СМАДа, а также с тем, что назначение однокомпонентной антигипертензивной терапии статистически значимо чаще эффективно снижало АД в течение беременности у данных пациенток.

Наиболее поздняя выписка из стационара наблюдалась в группах с тяжелой ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ, что, по-видимому, обусловлено высокой частотой осложнений беременности, а также наименьшей частотой самопроизвольных родов в данных группах.

## 3.2. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток, прошедших комбинированный скрининг первого триместра

### 3.2.1. Клинико-анамнестическая характеристика женщин

Следуя разработанным цели и задачам исследования, на втором этапе данной работы был проведен проспективный анализ 42 беременных, которые прошли комбинированный скрининг первого триместра. Пациенты были разделены на 2 группы: в VIA группу вошли 20 здоровых пациенток без экстрагенитальной патологии, с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и физиологическим течением данной беременности, у которых по результатам комбинированного скрининга риск развития ПЭ составил меньше 1:150 (контрольная группа); в VII группу были включены 22 женщины с высоким риском развития ПЭ до 34 или до 37 недель, по результатам скрининга, а именно 1:150 и выше. Сбор материала осуществлялся с ноября 2016 года по июнь 2018 года.

Стоит начать с того, что средний риск развития ПЭ (таблица №27), по результатам комбинированного скрининга, в группе высокого риска равнялся 1:174 относительно ранней и 1:43 – относительно поздней ПЭ, что было статистически значимо выше при сравнении с результатами в контрольной группе: 1:13105 и 1:2422, соответственно ( $p < 0,0001$ ). Важно обратить внимание на то, что у 17 из 22 указанных женщин имелись факторы риска, значимо повышающие вероятность развития ПЭ: ПЭ в анамнезе, ХАГ, врожденные тромбофилии (гомозиготная мутация Лейден).

Таблица 27

#### Средний риск развития ПЭ, по результатам комбинированного скрининга I триместра

	VIA группа (низкий риск ПЭ) (n=20)	VII группа (высокий риск ПЭ) (n=22)
Риск ПЭ до 34 нед.	1:13105	1:174 <sup>1</sup>
Риск ПЭ до 37 нед.	1:2422	1:43 <sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>  $p < 0,0001$

В группе высокого риска аспирин получали 14 пациенток (63%), и среднее соотношение sFlt/PlGF на момент манифестации симптомов составило  $\geq 84,2$ .

Возраст обследованных беременных варьировал в пределах от 18 до 40 лет и составил в среднем  $31,68 \pm 3,9$  лет. Возраст пациенток с низким риском составил  $30,71 \pm 4,14$  лет, в группе с высоким –  $33,26 \pm 5,24$ . Стоит отметить, что возраст женщин достоверно не различался между группами.

Средний ИМТ, по данным таблицы № 28, в VIA группе составил  $25,86 \pm 3,17$ , во VII группе  $27,61 \pm 4,65$ . Сравнительный анализ ИМТ в обследованных группах не выявил достоверных различий между ними.

Таблица 28

**Средние значения ИМТ у обследованных женщин**

	VIA группа (n=20)	VII группа (n=22)
Средний ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$25,86 \pm 3,17$	$27,61 \pm 4,65$

При анализе наследственного анамнеза женщин по сердечно-сосудистым заболеваниям (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, венозные тромбэмболические осложнения и артериальная гипертензия в возрасте до 50 лет), а также по сахарному диабету у родственников первой и второй линии родства, представленного в таблице № 29, не было выявлено статистически значимых различий в частоте указанных патологий между группами. Тем не менее, обращает на себя внимание тот факт, что в группе пациенток высокого риска частота указанных заболеваний все же была выше в сравнении с контрольной группой. Отдельно можно выделить артериальную гипертензию, инфаркт миокарда и инсульт (45,5% против 20%, 13,6% против 5%, 27,3% против 15%, соответственно). Обобщая вышеуказанные данные, все же можно заключить, что у пациенток из группы высокого риска семейный анамнез более отягощен по сердечно-сосудистым заболеваниям в сравнении с контролем.

**Наследственный анамнез у обследованных женщин**

<b>Нозология</b>	<b>VIА группа (низкий риск ПЭ) (n=20)</b>	<b>VIІ группа (высокий риск ПЭ) (n=22)</b>
Артериальная гипертензия	4 (20%)	10 (45,5%)
Сахарный диабет	6 (30%)	8 (36%)
Инфаркт миокарда	1 (5%)	3 (13,6%)
Инсульты	3 (15%)	6 (27,3%)
ВТЭО	0 (0%)	1 (4,5%)

Сравнительный анализ частоты экстрагенитальных заболеваний, представленной в таблице № 30, также не выявил достоверных различий между группами. Заболевания мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, хронический цистит, мочекаменная болезнь, гломерулонефрит), органов дыхания и органов пищеварения, а также патология щитовидной железы, варикозное расширение вен нижних конечностей, одинаково часто встречались между группами. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, обращает на себя внимание высокая частота заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) в группе высокого риска. Различия были не только в доле таких пациенток (36,4% против 10% в группе низкого риска), но и, в частности, в нозологиях: в группе высокого риска у 1 пациентки отмечался пролапс митрального клапана (ПМК) и у 7 – хроническая артериальная гипертензия, в то время как в группе низкого риска у 2 женщин был ПМК. Однако стоит отметить, что ожирение все же было более распространено в группе высокого риска в сравнении с контрольной (6 женщин против 1, 27,3% против 5%, соответственно).

### Частота соматических заболеваний у обследованных женщин

Нозология	VIА группа (низкий риск ПЭ) (n=20)	VIИ группа (высокий риск ПЭ) (n=22)
Заболевания ССС	2 (10%)	8 (36,4%)
Заболевания органов мочевыделительной системы	4 (20%)	5 (22,7%)
Заболевания щитовидной железы	2 (10%)	3 (13,6%)
Заболевания органов дыхания	3 (15%)	4 (18,2%)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	0 (0%)	2 (9%)
Заболевания органов ЖКТ	1 (5%)	5 (22,7%)
Ожирение	1 (5%)	6 (27,3)
Миопия	9 (45%)	8 (36,4%)

Согласно результатам сравнительного анализа особенностей менструальной функции, таких как возраст менархе и особенности менструального цикла, изучаемые группы не различались по анализируемым параметрам, значения соответствовали средним популяционным показателям (таблица № 31).

Таблица 31

### Особенности менструальной функции у обследованных женщин

Показатели	VIА группа (низкий риск ПЭ) (n=20)		VIИ группа (высокий риск ПЭ) (n=22)	
	1	2	3	4
Возраст менархе	До 11 лет	2 (10%)	5 (23%)	5 (23%)
	12-14 лет	17 (85%)	15 (68%)	15 (68%)
	≥ 15 лет	1 (5%)	2 (9%)	2 (9%)
Продолжительность цикла	До 4 дней	3 (15%)	5 (22,7%)	5 (22,7%)
	5-7 дней	15 (75%)	16 (72,7%)	16 (72,7%)
	≥ 8 дней	2 (10%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)

1	2	3	4
Интервал	До 25 дней	2 (10%)	2 (9,1%)
	26-30 дней	15 (75%)	17 (77,3%)
	≥ 31 дней	3 (15%)	3 (13,6%)
Особенности менструального цикла	скудные	1 (5%)	0 (0%)
	умеренные	13 (65%)	17 (77,3%)
	обильные	6 (30%)	5 (22,7%)
	болезненные	9 (45%)	7 (31,8%)
	безболезненные	11 (55%)	15 (68,2%)
	регулярный	20 (100%)	22 (100%)
	нерегулярный	0 (0%)	0 (0%)

При сравнительном анализе частоты гинекологических заболеваний у обследованных женщин также не было выявлено различий между группами, как видно из таблицы № 32. Распространенность таких нозологических форм, как патология шейки матки (например, дисплазия, лейкоплакия), инфекции, передаваемые половым путем, хронический эндометрит, гиперплазия эндометрия, наружный генитальный эндометриоз, кисты яичников, бесплодие в анамнезе первичное и вторичное, миома матки малых размеров и СПКЯ, при сравнительном анализе не показали достоверных различий. Частота оперативных вмешательств на органах малого таза также достоверно не различалась между изучаемыми группами.

Таблица 32

**Гинекологические заболевания и оперативные вмешательства у обследованных женщин**

Нозология	VIА группа	VIВ группа
	(низкий риск ПЭ) (n=20)	(высокий риск ПЭ) (n=22)
1	2	3
Заболевания шейки матки	5 (20%)	4 (18,2%)
ЗППП	3 (15%)	3 (13,6%)
Хронический эндометрит в анамнезе	1 (5%)	0 (0%)
Хронический сальпингоофорит	1 (5%)	2 (9%)
Наружный-генитальный эндометриоз	0 (0%)	0 (0%)

1	2	3
Гиперплазия эндометрия в анамнезе	1 (5%)	1 (4,5%)
Кисты яичников	2 (10%)	3 (13,6%)
I бесплодие в анамнезе	1 (5%)	1 (4,5%)
II бесплодие в анамнезе	1 (5%)	0 (0%)
Миома матки небольших размеров	3 (15%)	4 (18,2%)
СПКЯ	0 (0%)	1 (4,5%)
Оперативные вмешательства на матке и придатках	2 (10%)	1 (4,5%)
Внутриматочные инструментальные вмешательства	1 (5%)	3 (13,6%)

Репродуктивный анамнез обследованных женщин, представленный в таблице № 33, в основном значимо не различался между группами. При сравнении паритета статистически значимых различий выявлено не было. Оказалось, что первобеременные первородящие женщины с одинаковой частотой были представлены в обеих группах, однако в группе высокого риска частота повторнобеременных первородящих пациенток была ниже, а повторнобеременных повторнородящих – выше в сравнении с контрольной (4,5% против 20%; 63,7% против 40%, соответственно).

Что касается частоты искусственных абортов, самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся беременностей, привычного выкидыша и внематочных беременностей в анамнезе, то различий между группами обнаружено не было. Антенатальная гибель плода, спонтанные преждевременные роды и СЗРП в анамнезе не встречались ни в одной из групп. Вместе с тем, у 6 (31,8%) женщин из группы высокого риска достоверно чаще были отмечены ятрогенные преждевременные роды в анамнезе, в основном связанные с развитием тяжелой ПЭ ( $p=0,037$ ).

Отдельного внимания заслуживает наличие ПЭ в анамнезе, частота которого статистически значимо была выше среди пациенток высокого риска в сравнении с контролем ( $p<0,0001$ ). Таким образом, в данную группу пациенток

достоверно чаще распределяют женщин с историей ПЭ в предыдущие беременности, потребовавшей досрочного родоразрешения.

Таблица 33

### Репродуктивный анамнез обследованных женщин

Показатели	VIА группа (низкий риск ПЭ) (n=20)	VII группа (высокий риск ПЭ) (n=22)
Первобеременные первородящие	8 (40%)	7 (31,8%)
Повторнобеременные первородящие	4 (20%)	1 (4,5%)
Повторнобеременные повторнородящие	8 (40%)	14 (63,7%)
Искусственный аборт в анамнезе	2 (10%)	3 (13,6%)
Самопроизвольный выкидыш в анамнезе	1 (5%)	4 (18,2%)
Неразвивающаяся беременность в анамнезе	2 (10%)	2 (9,5%)
Привычный выкидыш	2 (10%)	2 (9,5%)
Внематочная беременность в анамнезе	1 (5%)	0 (0%)
Аntenатальная гибель плода в анамнезе	0 (0%)	0 (0%)
Преждевременные роды в анамнезе,	0 (0%)	0 (0%)
в том числе: ятрогенные	0 (0%)	6 (27,3%) <sup>1</sup>
СЗРП в анамнезе	0 (0%)	0 (0%)
Преэклампсия в анамнезе	0 (0%)	15 (68,2%) <sup>2</sup>

<sup>1</sup> p<0,05.

<sup>2</sup> p<0,0001.

Таким образом, несмотря на отсутствие статистически значимых различия в антропометрических показателях, частоте гинекологической и экстрагенитальной патологии, группа высокого риска ПЭ обращает на себя внимание высокой распространенностью ХАГ, а также ятрогенных преждевременных родов и преэклампсии в анамнезе (получены статистически значимые различия в сравнении с группой низкого риска для последних двух параметров).

### 3.2.2. Особенности течения беременности

При дальнейшем анализе в нашей работе изучались особенности течения беременности у пациенток из групп высокого и низкого риска развития ПЭ.

Однако сравнительный анализ особенностей течения беременности в первом триместре у обследованных женщин, представленный в таблице №34, не

выявил достоверных различий между группами. Так, частота раннего токсикоза, острых респираторных заболеваний и дисбиоза влагалища не различалась между обследованными женщинами. Что удивительно, та же тенденция сохранялась и в отношении таких осложнений беременности, как угроза выкидыша и наличие ретрохориальной гематомы, по данным УЗИ. Анемия не встречалась у обследованных пациенток.

Таблица 34

**Течение беременности у обследованных женщин в I триместре**

Показатели	VIА группа (низкий риск ПЭ) (n=20)	VIІ группа (высокий риск ПЭ) (n=22)
Ранний токсикоз	9 (45%)	12 (54,5%)
Угроза прерывания	5 (25%)	3 (13,6%)
Ретрохориальная гематома	2 (10%)	1 (4,5%)
ОРЗ	5 (25%)	4 (18,2%)
Дисбиоз влагалища	1 (5%)	2 (9,5%)
Анемия	0 (0%)	0 (0%)

Переходя ко второму триместру (таблица № 35), стоит отметить, что по большей части параметров также не было обнаружено достоверных различий между группами. Такие осложнения беременности, как угроза выкидыша/угрожающие преждевременные роды и ИЦН примерно с одинаковой частотой отмечены в обеих группах: в контрольной группе у 3 (15%) женщин, в группе высокого риска – у 1 (4,5%), при этом ИЦН не встречалась в контроле, но развилась у 1 (4,5%) пациентки из группы высокого риска. Также не было выявлено статистически значимых различий в частоте анемии и дисбиоза влагалища между контрольной группой и группой высокого риска (5% против 13,6% и 15% против 9%, соответственно). Несмотря на то, что сравнительный анализ не показал значимых различий в частоте гестационного сахарного диабета (ГСД) между группами, все же стоит отметить, что среди пациенток низкого риска он был диагностирован у 3(15%) пациенток, в то время как в группе

высокого - у 7 (31,8%). Что касается таких осложнений, как повышение АД, протеинурия, отеки, СЗРП, нарушение кровотоков в фето-плацентарном и маточно-плацентарном русле, снижение тромбоцитов, повышение уровня печеночных трансаминаз, то они не были зарегистрированы в группе контроля. Однако, несмотря на отсутствие достоверных различий, в группе высокого риска протеинурия и отеки наблюдались у 1 (4,5%) пациентки, СЗРП - у 1 (4,5%), нарушение ФПК и МПК – у 2 (9%), повышение печеночных трансаминаз - у 1 (4,5%). Важно отметить, что повышение АД уже во втором триместре значимо чаще встречалось в группе женщин высокого риска в сравнении с контрольной (27,3% против 0%,  $p=0,037$ ).

Таким образом, можно заключить, что определенные плацента-ассоциированные осложнения беременности у пациенток высокого риска ПЭ начинают развиваться уже во втором триместре беременности.

Таблица 35

**Особенности течения беременности во II триместре у беременных  
низкого и высокоуого риска развития ПЭ**

<b>Особенности течения</b>	<b>VIА группа (низкий риск ПЭ) (n=20)</b>	<b>VII группа (высокий риск ПЭ) (n=22)</b>
Угрожающий выкидыш/ угрожающие преждевременные роды	3 (15%)	1 (4,5%)
ИЦН	0 (0%)	1 (4,5%)
Повышение АД	0 (0%)	6 (27,3%) <sup>1</sup>
Протеинурия	0 (0%)	0 (4,5%)
Отеки	0 (0%)	1 (4,5%)
Анемия	1 (5%)	3 (13,6%)
СЗРП	0 (0%)	1 (4,5%)
Нарушение ФПК и МПК	0 (0%)	2 (9%)
Снижение уровня тромбоцитов	0 (0%)	0 (0%)
Повышение печеночных трансаминаз	0 (0%)	1 (4,5%)
Гестационный сахарный диабет	3 (15%)	7 (31,8%)
Дисбиоз влагалища	3 (15%)	2 (9%)

<sup>1</sup>  $p<0,05$

Стоит отметить, что при изучении особенностей течения третьего триместра в группе высокого риска анализ проводился между 20, а не 22 женщинами, в связи с двумя неразвивающимися беременностями, диагностированными во втором триместре. Согласно сравнительному анализу (таблица № 36), многие параметры встречались с равной частотой в группах высокого и низкого риска развития ПЭ. Например, угрожающие преждевременные роды (у 3(15%) женщин против 4 (20%)), анемия (у 4 (20%) женщин против 5 (25%)), дисбиоз влагалища (у 5 (25%) против 4 (20%)). Статистически значимых различий также не было в частоте таких грозных осложнений, как повышение АД (20% против 0%, соответственно), СЗРП (5% против 0%, соответственно), нарушение ФПК и МПК (10% против 0%, соответственно), тромбоцитопении (5% против 0%, соответственно), повышении уровня АЛТ и АСТ (5% против 0%, соответственно). При этом, согласно нашим данным, появление клинически значимой протеинурии происходит именно в третьем триместре, так она встречалась у 6 (30%) пациенток с высоким риском и ни у одной пациентки из контрольной группы ( $p=0,02$ ). Несмотря на то, что сравнительный анализ не показал достоверных различий в частоте отеков между группами, стоит отметить, что в группе высокого риска отеки встречались чаще (у 9 (45%) женщин) в сравнении с контролем (у 5 (25%)).

Все вышеизложенное свидетельствует о менее благоприятном течении беременности в третьем триместре у пациенток группы высокого риска развития ПЭ.

Таблица 36

### Течение беременности у обследованных женщин в III триместре

Показатели	VIА группа (низкий риск ПЭ) (n=20)	VIВ группа (высокий риск ПЭ) (n=20)
1	2	3
Угрожающие преждевременные роды	4 (20%)	3 (15%)
Повышение АД	0 (0%)	4 (20%)

1	2	3
Протеинурия	0 (0%)	6 (30%) <sup>1</sup>
Отеки	5 (25%)	9 (45%)
СЗРП	0 (0%)	1 (5%)
Нарушение ФПК и МПК	0 (0%)	2 (10%)
Снижение уровня тромбоцитов	0 (0%)	1 (4,5%)
Повышение печеночных трансаминаз	0 (0%)	1 (4,5%)
Анемия	5 (25%)	4 (18,2%)
Дисбиоз влагалища	4 (20%)	5 (22,7%)

<sup>1</sup> p<0,05.

При анализе исходов беременности (таблица № 37) следует отметить неосложненное течение беременности у всех пациенток группы низкого риска ПЭ. Вместе с тем, в группе пациенток высокого риска отмечалась высокая частота осложнений беременности. Так, неразвивающаяся беременность произошла у 2 (9%) женщин, антенатальная гибель плода – у 1 (4,5%), СЗРП развился у 2 (9%) пациенток, ГАГ – у 3 (13,7%), ПЭ - у 7 (31,8%), вращение – у 1 (4,5%). При более детальном анализе были продемонстрированы статистически значимые различия лишь в частоте ПЭ (p=0,019). Однако, в целом частота физиологически протекающей беременности была достоверно выше в группе низкого риска (p<0,0001).

**Исход беременности у обследованных низкого и высокого риска развития ПЭ**

<b>Исход беременности</b>	<b>VIА группа (низкий риск ПЭ) (n=20)</b>	<b>VIІ группа (высокий риск ПЭ) (n=22)</b>
Неразвивающаяся беременность	0 (0%)	2 (9%)
Аntenатальная гибель плода	0 (0%)	1 (4,5%)
СЗРП	0 (0%)	2 (9%)
ГАГ	0 (0%)	3 (13,7%)
ПЭ	0 (0%)	7 (31,8%) <sup>1</sup>
Врастание	0 (0%)	1 (4,5%)
Неосложненное течение беременности	20 (100%)	9 (40,9%) <sup>2</sup>

<sup>1</sup>p<0,05    <sup>2</sup>p<0,0001

При сравнительном анализе сроков родоразрешения и длительности госпитализации, приведенном в таблице № 38, были показаны достоверные различия между группами (p<0,0001). Так, срок родоразрешения в группе высокого риска составил 36,87±3,17 недель, что было статистически значимо раньше в сравнении с группой низкого риска - 39,52±0,95 недель.

Более того, выписка из стационара пациенток из группы высокого риска происходила достоверно позже в сравнении с контрольной группой (на 5,62±5,23 сутки против 3,86±0,85 (p=0,021)).

**Средний срок родоразрешения и выписки из стационара**

<b>Показатели</b>	<b>VIА группа (низкий риск ПЭ) (n=20)</b>	<b>VIІ группа (высокий риск ПЭ) (n=20)</b>
Средний срок родоразрешения, недели	39,52±0,95	36,87±3,17 <sup>1</sup>
Выписка домой, сутки	3,86±0,85	5,62±5,23 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> p<0,0001

<sup>2</sup> p<0,05

При проведении сравнительного анализа методов родоразрешения (таблица №39), несмотря на отсутствие достоверных различий между группами, обращала на себя внимание меньшая частота самопроизвольных родов в группе высокого риска в сравнении с контролем: через естественные родовые пути родили 7 (35%) и 13 (65%) женщин, соответственно. Частота экстренного кесарева сечения была сопоставимой между группами (15% против 10%). В то же время частота планового кесарева сечения была заметно выше в группе высокого риска в сравнении с контролем (у 12 (60%) и 5 (25%) женщин, соответственно), хотя р-значение не достигло пороговой величины. В целом, методы родоразрешения в группе низкого риска отражали средние показатели Центра.

Таблица 39

**Особенности родоразрешения у беременных низкого и высокого риска развития ПЭ**

<b>Методы родоразрешения</b>	<b>VIА группа (низкий риск ПЭ) (n=20)</b>	<b>VIИ группа (высокий риск ПЭ) (n=20)</b>
Самопроизвольные роды	13 (65%)	7 (35%)
Экстренное кесарево сечение	2 (10%)	3 (15%)
Плановое кесарево сечение	5 (25%)	12 (60%)

В связи с вышеизложенным можно заключить, что в группе пациенток высокого риска наблюдается высокая частота неблагоприятных исходов беременности, что, вероятно, связано с патологической плацентацией. Учитывая осложненное течение беременности среди данных пациенток, средний срок родоразрешения был статистически значимо меньше в сравнении с женщинами из группы низкого риска.

**3.2.3. Исходы родов и течение раннего неонатального периода**

Как уже было указано выше, обе группы статистически значимо различались по срокам родоразрешения: в группе высокого риска средний срок

составил  $36,87 \pm 3,17$ , а в группе низкого -  $39,52 \pm 0,95$  недель ( $p < 0,0001$ ). При этом все женщины из группы низкого риска были родоразрешены в доношенном сроке.

При дальнейшей стратификации сроков родоразрешения (таблица №40) не было выявлено достоверных различий в частоте очень ранних (22-27+6 недель), ранних (28-33+6 недель) и преждевременных (34-36+6 недель) родов. Хотя обращает на себя внимание более высокая частота ранних преждевременных и преждевременных родов в группе высокого риска в сравнении с контролем (по 3 случая, что в итоге составило по 15% против 0).

Сравнительный анализ также не продемонстрировал достоверные различия в частоте своевременных родов, которая, однако, была ниже в группе высокого риска в сравнении с контрольной (70% против 100%).

Таблица 40

### Сроки родоразрешения у беременных низкого и высокого риска развития ПЭ

Срок родов, недели	VIА группа (низкий риск ПЭ) (n=20)	VIІ группа (высокий риск ПЭ) (n=20)
Средний срок родоразрешения	$39,52 \pm 0,95$	$36,87 \pm 3,17^1$
*22-27,6 нед.	0 (0%)	0 (0%)
*28-33,6 нед.	0 (0%)	3 (15%)
*34-36,6 нед.	0 (0%)	3 (15%)
$\geq 37$ нед.	20 (100%)	14 (70%)

<sup>1</sup>  $p < 0,0001$

Во время анализа неонатальных исходов сразу стали очевидны лучшие показатели в группе низкого риска, что указано в таблице №41. Так, масса тела при рождении в группе высокого риска была статистически значимо меньше в сравнении с контрольной группой и составила  $2769,24 \pm 753,4$  против

3420,14±316,38, соответственно ( $p<0,0001$ ). Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте также значимо различалась: в группе высокого риска этот показатель был ниже и составил  $7,65\pm 0,81$  против 8 ( $p=0,033$ ). При этом оценка состояния новорожденного на 5-й минуте достоверно не различалась между группами ( $8,7\pm 0,66$  и  $8,86\pm 0,36$ , соответственно). Более того, в группе высокого риска 6 (30%) детей были рождены недоношенными, что значимо чаще в сравнении с контролем ( $p=0,027$ ). В связи с указанными различиями и выписка новорожденных происходила значительно позже в группе пациенток высокого риска (на  $15,82\pm 11,99$  сутки) в сравнении с контролем (на  $3,76\pm 1,04$  сутки) ( $p<0,01$ ).

Таблица 41

**Неонатальные исходы у обследованных пациенток низкого и высокого риска развития ПЭ**

Показатели	VIА группа (низкий риск ПЭ) (n=20)	VIІ группа (высокий риск ПЭ) (n=20)
Живорожденные	20 (100%)	19 (95%)
Средняя масса тела при рождении (г)	3420,14±316,38	2769,24±753,4 <sup>1</sup>
Оценка по шкале Апгар, 1 мин., балл	8	7,65±0,81 <sup>2</sup>
Оценка по шкале Апгар, 5 мин., балл	8,86±0,36	8,7±0,66
Недоношенность	0 (0%)	6 (30%) <sup>3</sup>
Выписка, сутки	3,76±1,04	15,82±11,99 <sup>4</sup>

<sup>1</sup>  $p<0,0001$ <sup>2,3</sup>  $p<0,05$ <sup>4</sup>  $p<0,01$ 

Несмотря на отсутствие достоверных различий, заслуживает внимания отягощенный семейный анамнез женщин из группы высокого риска. В данной группе женщин наследственность все же была чаще отягощена по хронической артериальной гипертензии (44% против 10% в контрольной группе). Более того, большее число пациенток из данной группы страдали ХАГ (32% против 0% в

контрольной группе). Наиболее важно отметить, что частота преэклампсии в анамнезе и, следовательно, ятрогенных преждевременных родов в анамнезе также была достоверно выше в данной группе ( $p < 0,0001$  и  $p = 0,037$ , соответственно).

Уже второй триместр беременности ознаменовался первыми серьезными осложнениями в группе высокого риска: у 2 пациенток была диагностирована неразвивающаяся беременность, а у 6 – артериальная гипертензия ( $p = 0,037$ ). В третьем триместре у 6 пациенток из группы высокого риска была зафиксирована протеинурия ( $p = 0,02$ ) и у 2 – диагностирован СЗРП.

При анализе исходов беременностей, оказалось, что неосложненное течение беременности наблюдалось лишь у 9 пациенток из группы высокого риска против 20 – из группы контроля ( $p < 0,0001$ ), однако достоверные различия были получены только в отношении ПЭ, которая развилась у 7 пациенток высокого риска ( $p = 0,019$ ). В подгруппе женщин с ПЭ средний риск, по итогам скрининга, составил 1:29/1:11, 6 из них получали аспирин (в дозировке 100 мг).

Срок родоразрешения в группе высокого риска был статистически значимо меньше по сравнению с контролем ( $p < 0,0001$ ). 6 женщин из группы высокого риска были родоразрешены досрочно (3 в сроке 28-33,6 недель, 3 – в сроке 34-36,6 недель). Очевидно, что этим обусловлена более низкая масса тела новорожденного ( $p < 0,0001$ ) и оценка по шкале Апгар на 1-й минуте ( $p = 0,033$ ). В связи с указанными различиями выписка детей из этой группы пациенток происходила позже в сравнении с контролем ( $p < 0,0001$ ).

### **3.3. Роль пептидомного исследования мочи в дифференциальной диагностике гипертензивных расстройств во время беременности**

#### **Исследование особенностей пептидного профиля мочи беременных женщин методом хромато-масс-спектрометрии**

Задача идентификации эндогенных пептидов мочи, полученных от всех пациенток, включала анализ исходных хроматограмм с масс-спектрами (4 повторных анализа каждого образца). Для идентификации пептидов ключевым

являлось указание правильного набора параметров для поиска по базе данных, а именно: указание наличия возможных модификаций пептидов (окисление метионина, пролина, лизина), а также неспецифичности N- и C- концевых групп. В итоге это позволило нам использовать вычислительные мощности лаборатории для проведения поиска, идентификации и полуколичественного анализа по полученным ВЭЖХ-МС/МС данным. Схематично дизайн эксперимента показан на рисунке 1. Далее более детально рассмотрим каждый из этапов исследования.

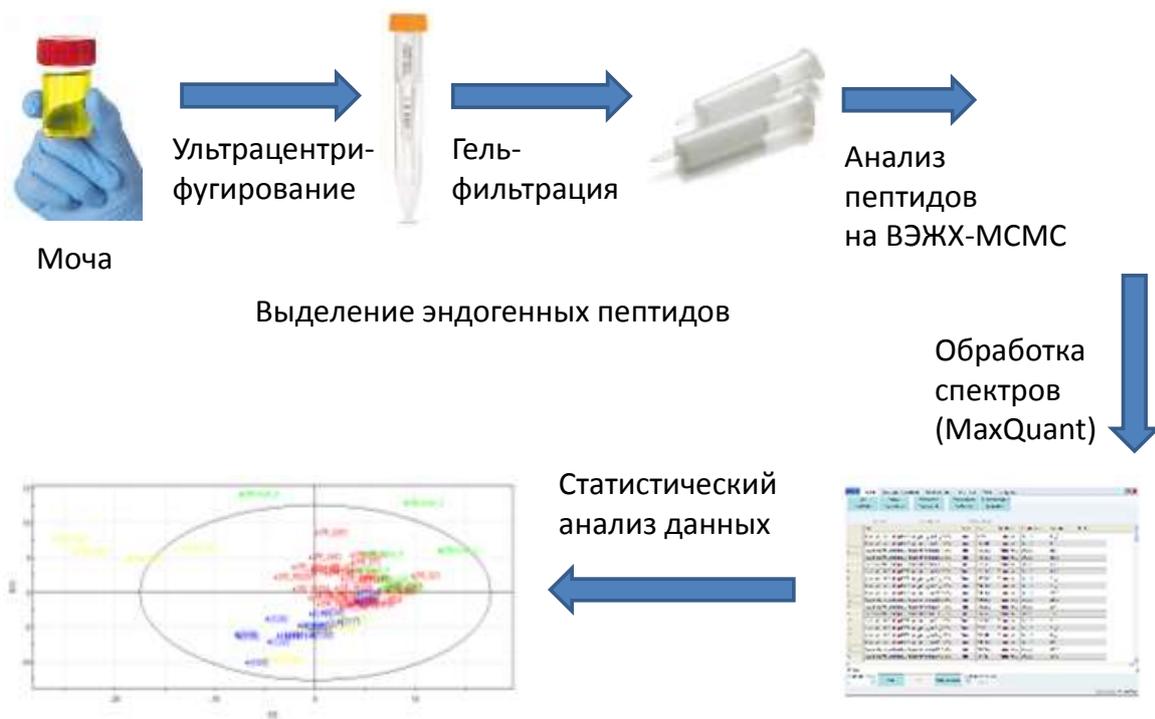


Рисунок 1. Дизайн эксперимента по исследованию особенностей пептидного профиля мочи беременных женщин методом хромато-масс-спектрометрии.

Стандартной методикой поиска пептидных биомаркеров долгое время являлся капиллярный электрофорез с масс-спектрометрией (КЭ-МС/МС), в то время как высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) использовалась только для идентификации последовательностей найденных пептидов. Сравнение этих двух подходов на примере образца мочи здорового человека показало, что 50% найденных пептидов идентифицируются исключительно с помощью ВЭЖХ-МС/МС, 20% - КЭ-МС/МС и 30% обеими техниками [123]. Принимая во внимание выводы, сделанные зарубежными коллегами, для изучения образцов мочи женщин, страдающих

презклампсией, мы остановили свой выбор на методе ВЭЖХ-МС/МС, как наиболее информативном.

Существующие на данный момент программные продукты для протеомного анализа ВЭЖХ-МС/МС данных разработаны для идентификации и полуколичественного определения белков по триптическим пептидам (возможно использование других ферментов для гидролиза). Сравнение возможностей этих подходов для анализа эндогенных пептидов (концы которых могут быть абсолютно произвольными) до сих пор не проводилось. Мы сравнили такие комплементарные программные продукты, как Mascot, MaxQuant и PEAKS (рисунок 2).

Важным фактором при идентификации пептидов является указание переменных пост-трансляционных модификаций (ПТМ). В случае эндогенных пептидов число пептидов с модификациями ПТМ значительно выше, чем в случае исследования триптических пептидов белков мочи. Для определения всех возможных модификаций был проведен PEAKS de novo sequencing, который показал, что основными ПТМ модификациями являются окисление пролина, лизина и метионина. Это хорошо согласуется с данными других исследовательских групп [124]. Ключевой модификацией эндогенных пептидов мочи оказалось окисление пролина, что связано с высоким уровнем окисления пролина коллагена, пептиды которого составляют около 50% общего числа пептидов.

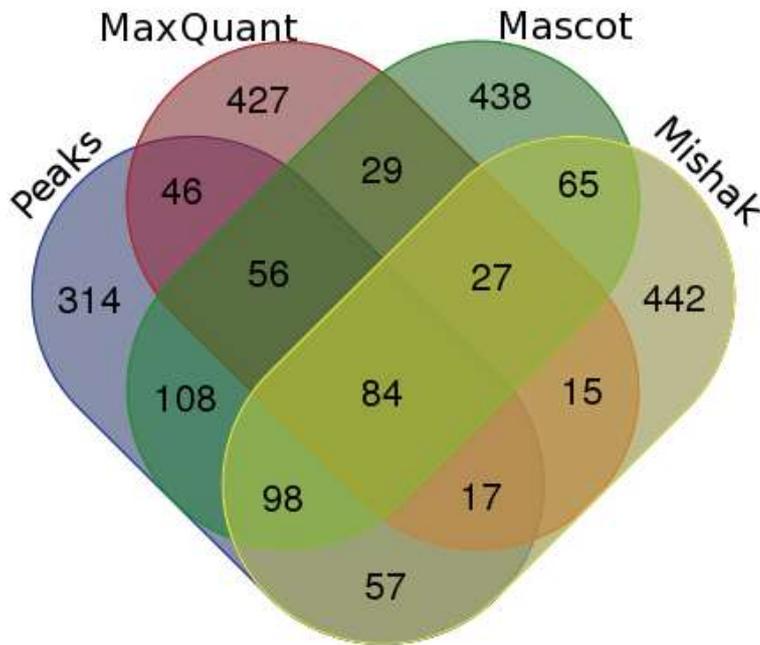


Рисунок 2. Исследование пептидома мочи. Сравнение возможностей анализа эндогенных пептидов с помощью программ Mascot, MaxQuant и PEAKS. Сопоставление данных с группой Н. Mischak.

В среднем  $259 \pm 60$ ,  $179 \pm 38$  и  $291 \pm 39$  пептидов были идентифицированы методом ВЭЖХ-МС/МС в образце мочи с использованием поисковых программ Mascot, MaxQuant и PEAKS, соответственно. Данные программные продукты дают комплиментарную информацию, поэтому совместное использование Mascot, MaxQuant и PEAKS позволило увеличить общее число идентифицированных пептидов до 1786.

Несмотря на большое количество пептидов в моче, они являются фрагментами небольшого числа белков (около 30 белковых кластеров). Наибольшее количество пептидов относится к группе структурных белков - коллагенов (11 типов), среди которых наиболее представлены коллагены I типа альфа 1 и 2 цепи, коллаген 3-го типа альфа 1 цепь (пептиды этих белков составляют около 50% общего числа пептидов), фибриноген альфа и бета (5%), затем следуют сериновые протеиназы SERPINA1 и 2 (23%), белки плазмы крови (альбумин (9%), аполипопротены А-I и А-II, альфа-1-В гликопротеин, альфа-2-НС-гликопротеин, плазминоген, трансферин, гемоглобины альфа и бета, транстиретин), белки иммунной системы (компоненты системы комплемента,

иммуноглобулины цепи каппа и ламбда, полимерный рецептор иммуноглобулина, S100A9), белки, секретируемые клетками почек и мочевыводящих путей (бета-2 микроглобулин, уромодулин, цистатин А, кластерин), ферменты (казеин бета, лизин (К)-специфичная деметилаза 6В, маннан-связывающий лектин сериновая пептидаза 2).

### 3.3.1. Выявление характерных пептидных маркеров, позволяющих диагностировать развитие преэклампсии различной степени тяжести

Для выявления кандидатов в пептидные биомаркеры ПЭ было проведено исследование случай-контроль у женщин с подтвержденной умеренной (уПЭ) и тяжелой (тПЭ) ПЭ. Было исследовано 80 образцов беременных женщин: 40 – с физиологически протекающей беременностью, 20 – с уПЭ, 20 – с тПЭ.

Сравнение MALDI-TOF/TOF спектров эндогенных пептидов мочи позволило сделать вывод о значительном изменении пептидома мочи при развитии преэклампсии, особенно тяжелой формы патологии. При тяжелой ПЭ во всех образцах детектировались «тяжелые» пептиды, более 4 кДа (рисунок 3).

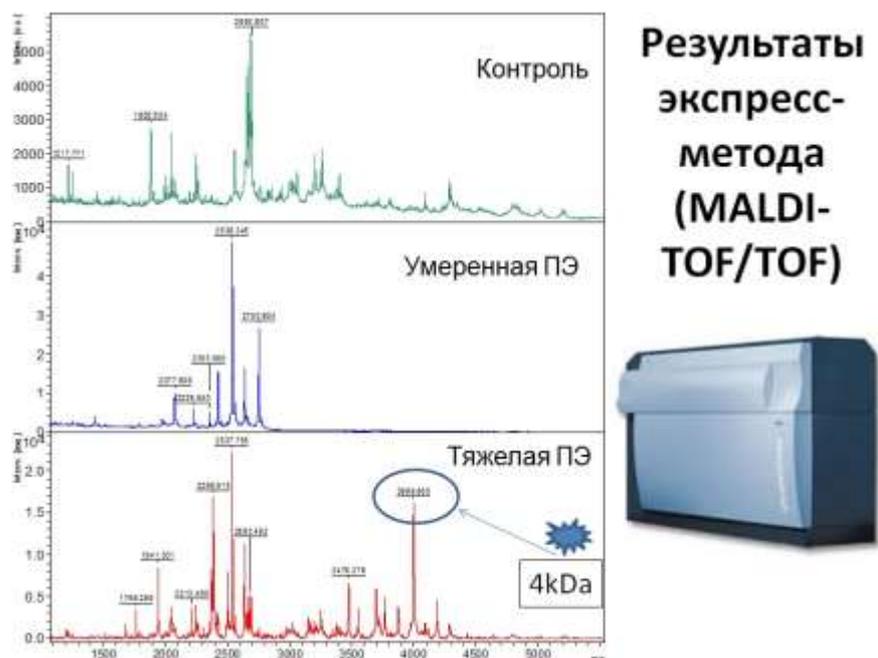


Рисунок 3. Результаты экспресс-анализа эндогенных пептидов мочи беременных женщин с различными формами преэклампсии и контрольной группы.

В среднем, в отдельном образце мочи пациенток идентифицировалось  $237 \pm 32$  пептидов со средней массой  $1527 \pm 415$  Да. Из 1786 пептидов, обнаруженных в моче пациенток, 309 пептидов встречаются во всех образцах, 374 - уникальны для умеренной ПЭ, 232 – встречаются лишь в моче пациенток с тяжелой формой ПЭ. При этом 256 пептидов мочи присутствуют только в контрольных образцах (физиологически протекающая беременность).

Сравнение пептидного профиля мочи при преэклампсии (ПЭ против контрольной группы) показало, что пептидный состав мочи достоверно изменяется при развитии преэклампсии (рисунок 4).

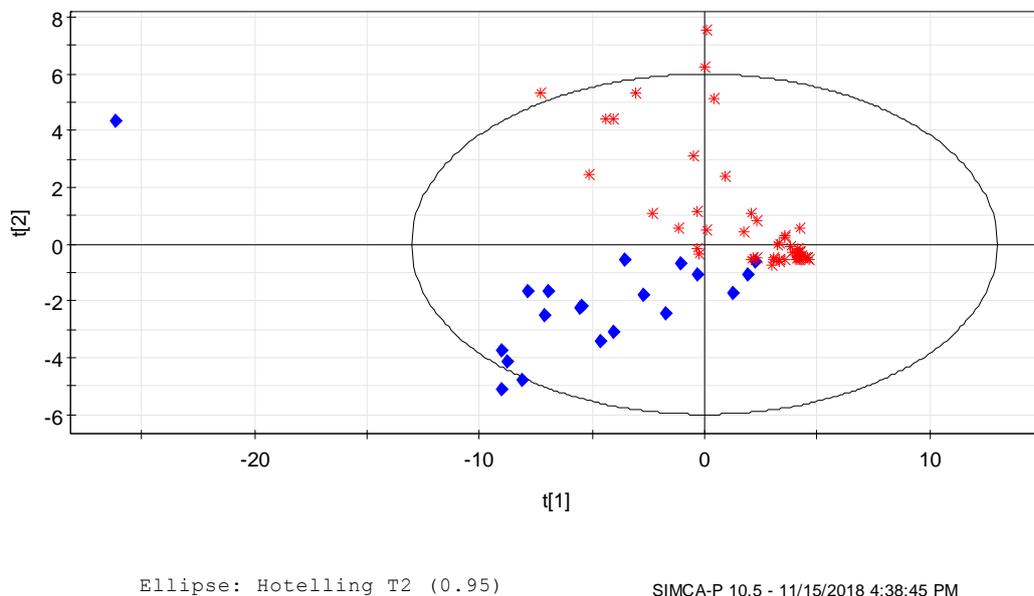


Рисунок 4. PLS-анализ полуквантитативных данных пептидома мочи, сравнивающий группы ПЭ (обозначена синим цветом) и контроль (красным) ( $R^2=0,88$ ,  $Q^2=0,73$ ).

Для оценки возможности дифференциации различной степени тяжести ПЭ по пептидному профилю мочи проводился кластерный анализ полученных данных методом PCA (рисунок 5). Можно отметить, что на плоскости двух главных компонент образцы из различных групп (тяжелая, умеренная ПЭ и контроль) разделяются на 3 кластера. Для повышения степени кластеризации был проведён поиск пептидов, изменение представленности которых в моче достоверно

ассоциировано с принадлежностью к определенной группе. В качестве теста использовался непараметрический критерий Манна-Уитни,  $p$ -значение  $< 0,05$ , для каждой пары групп (контроль-тяжелая ПЭ, тяжелая ПЭ-умеренная ПЭ и контроль-умеренная ПЭ) с коррекцией по Бонферрони для множественных сравнений. В результате такого попарного сравнения получены 35 пептидов (таблица №42), с высокой степенью достоверности выделяющие группу преэклампсии от группы пациенток с нормально протекающей беременностью. Данные пептиды являются в основном фрагментами  $\alpha$ -цепи коллагена I и III типов,  $\alpha$ -1-антитрипсина, а также уромодулина. Уровни этих пептидов достоверно повышены в группе тяжелой ПЭ в сравнении с умеренной ПЭ и контролем, что позволяет со 100% диагностической значимостью дифференцировать тяжелую ПЭ. Поиск по онтологиям (GO анализ) для этих белков, позволяет заключить, что наибольшим изменениям при тяжелой ПЭ подвержены процессы организации межклеточного матрикса (в частности, сборка коллагеновых фибрилл), коагуляции (активация тромбоцитов), гемостаза, ответа на стресс, метаболизма коллагена, гуморальной регуляции.

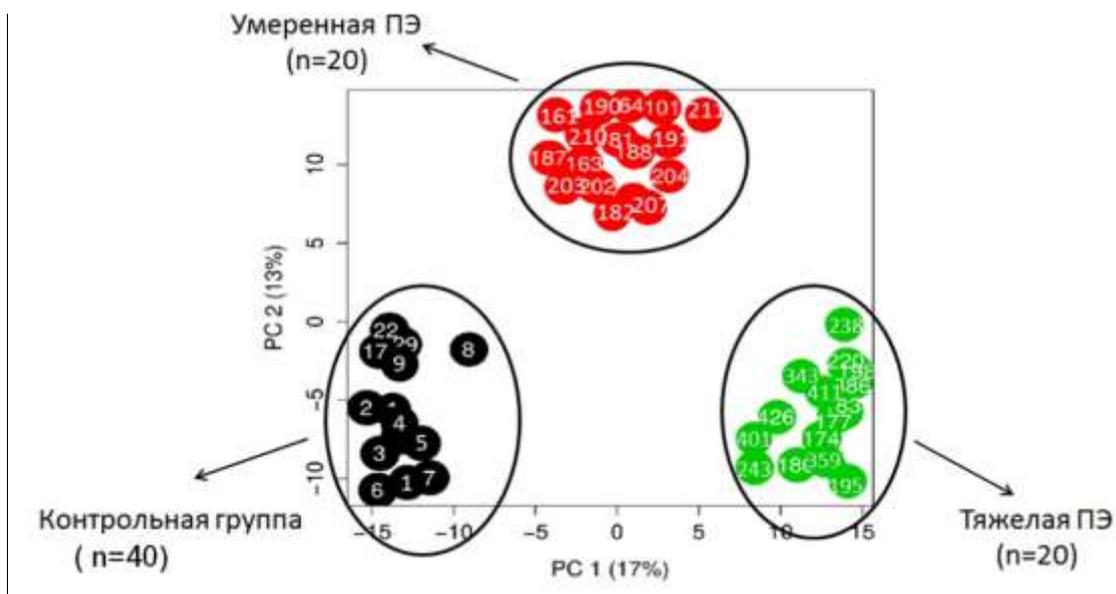


Рисунок 5. PCA распределение по первым двум компонентам для пептидов мочи, разделяющих выделенные группы.

**Пептиды, с высокой степенью достоверности ( $p < 0,05$ ) разделяющие группы тяжелой ПЭ, умеренной ПЭ и контроля (физиологически нормально протекающая беременность)**

Последовательность пептида	Белки	Название гена	Название белка	p-значение			Средняя интенсивность белка		
				Контроль против уПЭ	Контроль против гПЭ	гПЭ против уПЭ	Контроль	уПЭ	гПЭ
1	2	3	4	5			6		
DAAQKTDTSHHDDQD HPTFNKITPNL	P01009	SERPINA1	Alpha-1- antitrypsin	0.51271	0.04970	1.2573	0	310719	2956 47
LMIEQNTKSPLFMGK VVNPTQK	P01009	SERPINA1	Alpha-1- antitrypsin	0.038	0.001	0.070	0	115000 0	5150 000
MIEQNTKSPLFMGK VVNPTQK	P01009	SERPINA1	Alpha-1- antitrypsin	0.254	0.001	0.007	4380	258000 0	2230 0000
MIEQNTKSPL	P01009	SERPINA1	Alpha-1- antitrypsin	0.513	0.009	0.087	0	239000	1116 000
EAIPMSIPPEVKFNKP	P01009	SERPINA1	Alpha-1- antitrypsin	1.145	0.009	0.032	0	94300	5263 000
EAIPMSIPPEVKFNKP F	P01009	SERPINA1	Alpha-1- antitrypsin	1.145	0.009	0.127	0	991000	9360 00
EQNTKSPLFMGKVV NPTQK	P01009	SERPINA1	Alpha-1- antitrypsin	1.145	0.009	0.024	0	19400	3631 000
MIEQNTKSPLFM	P01009	SERPINA1	Alpha-1- antitrypsin	-	0.009	0.009	0	0	3790 00
EAIPMSIPPEVKFNKP FV	P01009	SERPINA1	Alpha-1- antitrypsin	0.513	0.024	0.319	0	793000	3730 000
IEQNTKSPL	P01009	SERPINA1	Alpha-1- antitrypsin	0.518	0.024	0.319	0	114000	5020 00
AIPMSIPPEVKFNKPF	P01009	SERPINA1	Alpha-1- antitrypsin	-	0.024	0.024	0	0	1330 000
MIEQNTKSPLFMGK	P01009	SERPINA1	Alpha-1- antitrypsin	-	0.024	0.024	0	0	5960 00
MIEQNTKSPLF	P01009	SERPINA1	Alpha-1- antitrypsin	0.097	0.056	2.399	0	474000	4880 00
LRTLNPDSQLQLTT GNGL	P01009	SERPINA1	Alpha-1- antitrypsin	1.145	0.024	0.053	0	64500	6280 00

1	2	3	4	5			6		
				7	8	9	10	11	12
PPGPPGHPGPQG	P02452	COL1A1	Collagen alpha-1(I) chain	0.002	0.001	3.000	165000	2550	3390
VGPPGPPGPPGPPGPPS	P02452	COL1A1	Collagen alpha-1(I) chain	0.048	0.098	1.776	4460	990000	726000
VGPPGPPGPPGPPGPPSA	P02452	COL1A1	Collagen alpha-1(I) chain	0.229	0.024	2.053	0	55500	52900
GLPGTGPPGKPG	P02461	COL3A1	Collagen alpha-1(III) chain	0.097	0.009	0.382	0	320000	124000
SPGGPGSDGKPGPPG	Q9Y4Z2	NEUROG3	Neurogenin-3	0.540	0.018	0.172	28800	94000	226000
NTKSPLFMGKVVNP TQK	Q96QB1	DLC1	Rho GTPase-activating protein 7	0.513	0.024	0.392	0	103000	242000
PPGMRGSPGPPGP	Q96QC0	PPP1R10	Serine/threonine-protein phosphatase 1 regulatory subunit 10	0.383	0.013	0.479	1780000	6930000	3230000
DAHKSEVAHRFKDL GEENFKALVL	P02768	ALB	Serum albumin	0.513	0.046	2.845	0	3060	27900
SPGSPGPDGKTGPPGP	Q63HR2	TNS2	Tensin-2	0.064	0.038	2.204	739000	0	3760000
VVSLGSPSGEVSHPR KT	Q9BX73	TM2D2	TM2 domain-containing protein 2	0.513	0.024	0.693	0	141000	277000
SVIDQSRVLN	P07911	UMOD	Uromodulin	1.145	0.003	0.005	0	5370	233000
SVIDQSRV	P07911	UMOD	Uromodulin	1.145	0.009	0.057	0	19400	128000
IDQSRVLNLGPI	P07911	UMOD	Uromodulin	0.809	0.010	0.284	10700	47100	139000

1	2	3	4	5			6		
				7	8	9	10	11	12
SVIDQSRVNLNGPI	P07911	UMOD	Uromodulin	0.268	0.013	0.684	103000	711000	267000
SVIDQSRVNLNGP	P07911	UMOD	Uromodulin	1.145	0.024	0.009	16600	0	25200
VIDQSRVNLNGPI	P07911	UMOD	Uromodulin	1.503	0.024	0.060	85400	117000	110000
SVIDQSRVNLNGPITR	P07911	UMOD	Uromodulin	1.223	0.025	0.042	391000	480000	558000
IEQNTKSPLFMGKVVNPTQK	P02774	GC	Vitamin D-binding protein	0.038	0.001	0.054	0	906000	292000

Результаты нашего исследования позволяют утверждать, что анализ эндогенных пептидов мочи беременных женщин может быть использован для диагностики и прогнозирования таких тяжелых состояний, как ПЭ. Сравнение обнаруженных в моче пептидных маркеров ПЭ с ранее опубликованными результатами других групп продемонстрировали высокий уровень совпадения. Кроме того, предложены новые, ранее не известные маркеры тяжелой формы ПЭ.

В качестве маркерных в работе Carty D.M. и соавт. [101] предлагается большая группа пептидов фибриногена А. Фрагменты С-концевого участка (с 420 по 439 аминокислотные остатки) идентифицированы нами в моче, причем часть этих фрагментов присутствует как в контроле, так и в моче пациенток с ПЭ. Фрагменты N-концевого участка (с 20 по 34 аминокислотные остатки) более специфичны: пептиды SGEGDFIAEGGGVR и ADSGEGDFIAEGGGVR есть в моче только при тяжелой ПЭ, однако в моче выявляются лишь в единичных случаях. К тому же среди маркерных пептидов присутствует фрагмент N-концевого участка SERPINA-1 - EDPQGDAAQKTDТ, обнаруженный также группой I. Buhimschi [18]. Сравнение характерных для преэклампсии пептидов SERPINA1, выявленных нами и лабораторией I. Buhimschi, приведено на рисунке

6. С-концевой пептид SERPINA1 (MIEQNTKSPLFMGKVVNPTQK), определенный нашими группами как характерный для тяжелой формы ПЭ, совпадает по последовательности, различаясь только окислением метионина (в нашем случае). Это, по-видимому, связано с артефактами пробоподготовки образцов (группа I.Buhimschi работает с нативной мочой). Методом ВЭЖХ-МС/МС мы не обнаружили пептида из 34 аминокислотных остатков, идентифицированного I.Buhimschi как биомаркер ПЭ, однако пептид с такой же массой обнаруживается как маркер тяжелой ПЭ на спектрах MALDI-TOF. Отсутствие данного пептида среди идентифицированных методом ВЭЖХ-МС/МС может быть связано с высокой гидрофобностью белка и большой массой, что снижает способность к ионизации в электроспрее. Нами была также подтверждена специфичность для тяжелой ПЭ пептида альбумина (DANKSEVAHRFKDLGEENFKALVL), предложенного ранее группой I.Buhimschi.

При ПЭ наличие легко агрегирующих пептидов связано с дисрегуляцией процессинга белков-предшественников (в основном SERPINA1). То есть при развитии ПЭ плацентарный/системный клиренс белков с нарушенной пространственной структурой недостаточный. Это объясняет частую ассоциацию ПЭ с уже существующими состояниями, характеризующимися повышением уровня белков с нефизиологичной конформацией (диабет, хронические аутоиммунные заболевания, сердечнососудистые и почечные патологии, возрастные изменения).

EDPQGDAAQKTDTSHHDDQHPTFNKITPNLAEFAFSLYRQLAHQSNSTNIFFSPVSIATA  
 FAMILSLGTKADTHDEILEGLNFNLTPEAQIHGEGFQELLRTLNQPDSQLQLTTGNGLFLSEG  
 LKLVDKFLVDVKKLYHSEAFVNFVGDTEEAQKQINDYVEKGTQGGKIVDLVKELDRDVFALVNYIF  
 FKGKWERPFVVKDTEEEEDFHVDQVTTVKVPMMLKRLGMFNIQHCKKLSSWVLLMKYLGAT  
 AIFFLPDEGKLQHLENELTHDIITKLENERRSASLHLPKLSITGTDLKSVLGGQLGITKVFNSGA  
 DLSGVTEEARPLKLSKAVHKAULTIDEKGTAAAGAMFLEAIPMSIPPEVKFNKPFVFLMIEQN  
TKSPLFMGKVVNPTQK

Рисунок 6. Первичная последовательность функциональной формы белка SERPINA1 с отмеченными пептидами, характерными для ПЭ. Пептиды, предложенные как специфичные для ПЭ в данном исследовании, выделены

жирным синим шрифтом. Пептиды, идентифицированные группой I.A. Buhimschi подчеркнуты красным цветом, m – окисленный метионин.

Под действием различных протеолитических ферментов белки лизируются до пептидов. Сайты связывания этих протеаз высокоспецифичны, следовательно, протеолиз эндогенных пептидов, как правило, происходит неслучайным образом. Однако количество протеаз значительно, и изменение их активности может отражаться на свойствах белка. Недавно была разработана программа с открытым кодом (Proteasix) для определения протеаз, ответственных за образование эндогенных пептидов. Пептиды, детектируемые в моче, в основном ассоциированы с деградацией белков металлопротеазами.

Было обнаружено, что частота обнаружения определенных аминокислотных остатков (а.к.о.), дуплетов, триплетов и квадруплетов а.к.о. на N- and C- концах идентифицированных нами пептидов, не является произвольной (рисунки 7 и 8). Наиболее распространенным а.к.о. как на C-, так и на N-конце является глицин, G. Наиболее распространенный дуплет для обоих концов - GP. Однако наиболее часто встречающиеся триплеты и квадруплеты оказались различными для разных концов эндогенных пептидов мочи: DEA, DEAG для C-конца и AMK, AMKY для N-конца. 58% всех пептидов с первым а.к.о. представленным аспарагиновой кислотой, D, на C-конце начинаются последовательностью DEAG. На N-конце, 39% пептидов начинающихся с аланина, A, имеют AMKY квадруплет. Таким образом, в моче беременных женщин превалирует специфический гидролиз, приводящий к образованию последовательности DEAG (на C-конце) и AMKY (на N-конце).

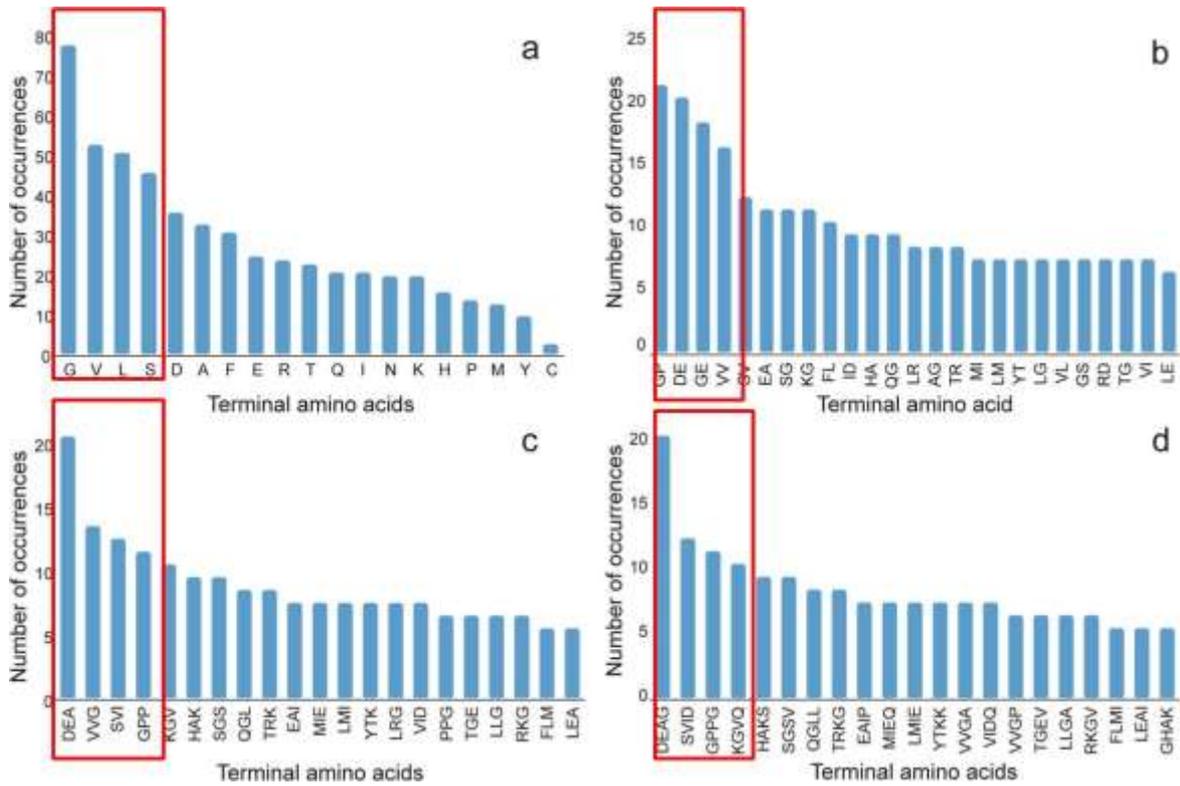


Рисунок 7. Гистограммы наиболее распространенных последовательностей а.к.о. на С-конце пептидов, идентифицированных в моче беременных женщин.

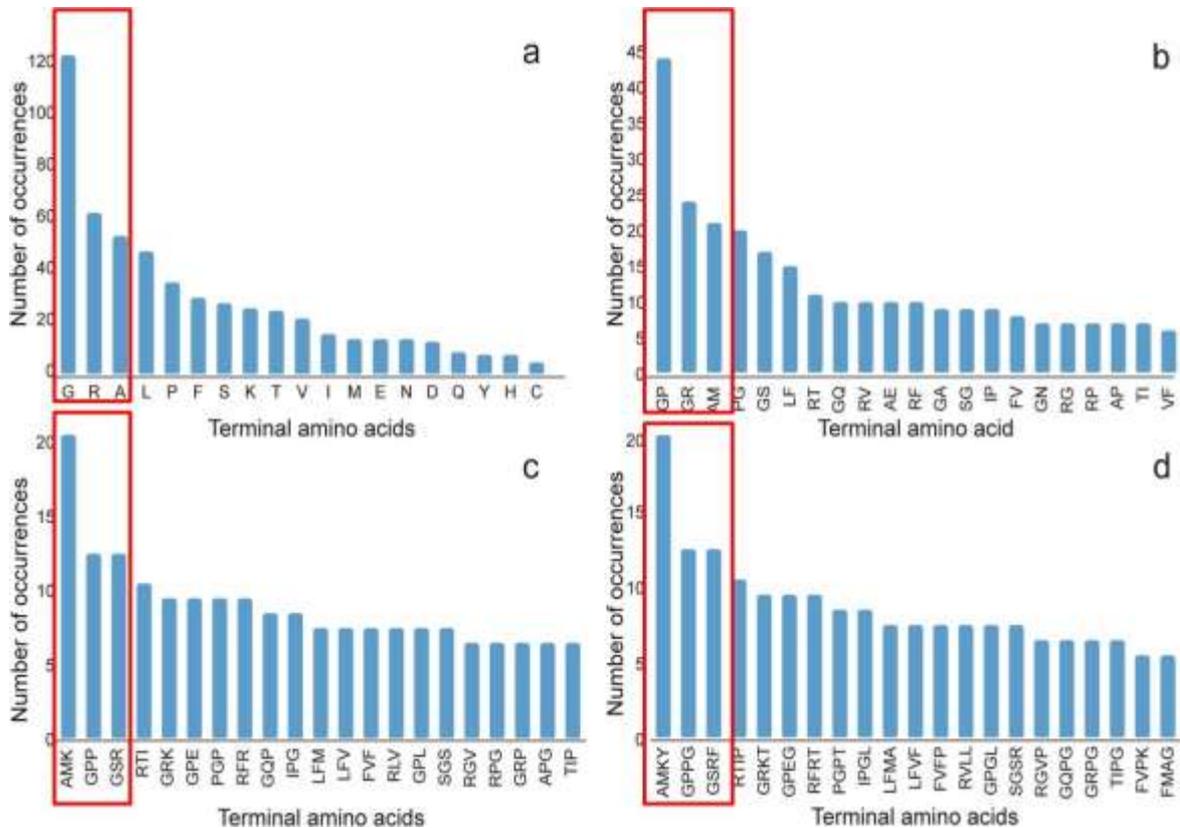


Рисунок 8. Гистограммы наиболее распространенных последовательностей а.к.о. на N-конце пептидов, идентифицированных в моче беременных женщин

### 3.3.2. Дифференциальная диагностика гипертензивных расстройств во время беременности

#### 3.3.2.1. Сравнение пептидного профиля мочи гипертензивных осложнений беременности, не сопровождающихся протеинурией (ХАГ, ГАГ), с контрольной группой

Пептиды мочи оказались высокоспецифичными к наличию/отсутствию артериальной гипертензии при беременности. Причем даже при PCA анализе (отсутствует обучение модели), демонстрирующем степень кластеризации образцов безотносительно к их принадлежности к конкретной группе, четко выделился кластер образцов ГАГ. Расстояние от контрольных образцов до образцов ГАГ значительно больше, чем для группы ХАГ (рисунок 9А), то есть изменения пептидома мочи более выраженные в случае ГАГ, чем ХАГ, по сравнению с физиологической беременностью. Данная картина не меняется при переходе к PLS анализу (рисунок 9,  $R^2Y=0,83$ ,  $Q^2=0,72$ ).

А)

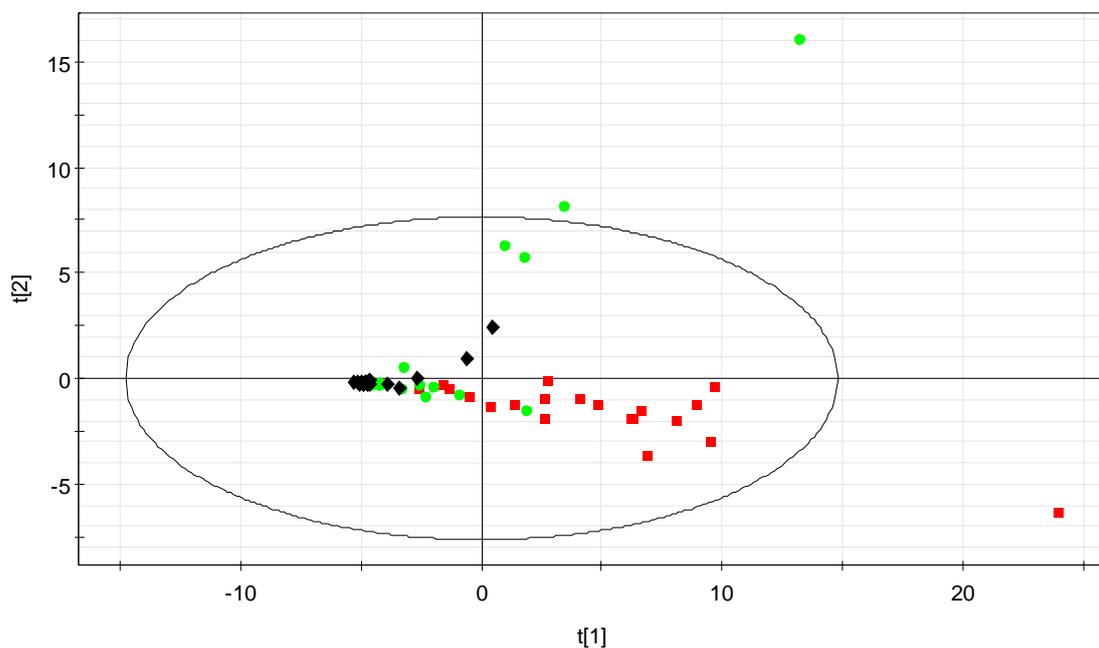


Рисунок 9. А) PCA-анализ полуколичественных пептидомных данных мочи, сравнивающий группы с гипертензией (черный – ГАГ, зеленый – ХАГ) с контрольной группой (красный).

Б)

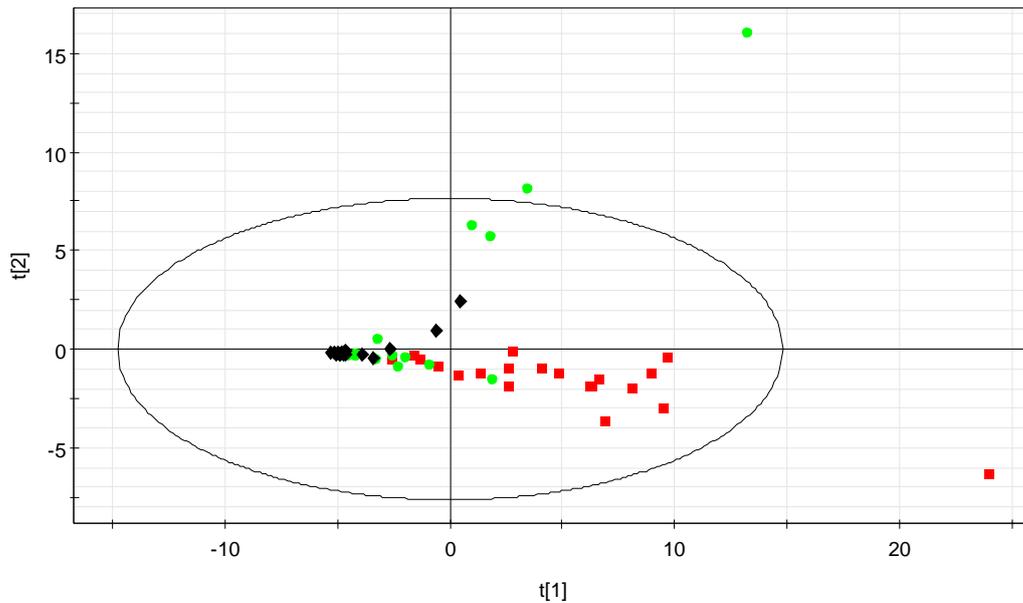


Рисунок 9. Б) PLS-анализ полуквантитативных пептидных данных мочи, сравнивающий группы с гипертензией (черный – ГАГ, зеленый – ХАГ) с контрольной группой (красный).

По результатам попарного сравнения методом Манна-Уитни с коррекцией по Бонферрони ( $p < 0,05$ ) были выделены пептиды, уровень которых в моче достоверно различает ХАГ (16 пептидов) и отдельно ГАГ (15 пептидов) (Таблица №44). Пептиды, специфичные для ХАГ и ГАГ, оказались в основном фрагментами коллагена (COL1A1,2,3; COL3A1; COL4A3; COL5A1; COL10A1; COL11A1,2; COL15A1 и COL18A1), уромодулина (UMOD) и фибриногена (FGB). Данные белки оказались вовлеченными в общие молекулярные процессы, в частности, организация и расформирование внеклеточного матрикса, катаболизм коллагена и организация фибрилл; морфогенез кожи, развитие соединительной ткани, кровяных сосудов и заживление ран; активация тромбоцитов и коагуляция крови; везикуло-опосредованный транспорт и рецептор-опосредованный эндоцитоз; агрегация белков и организация комплексов макромолекул. Все эти процессы были ранее описаны как патологически изменяющиеся при развитии гипертензивных нарушений.

### 3.3.2.2. Поиск панели пептидов, позволяющей дифференцировать гипертензивные расстройства во время беременности

На первом этапе анализа данных группа ПЭ была включена в анализ без стратификации по срокам клинической манифестации и тяжести состояния пациенток. Таким образом, в исследовании сравнивались 5 групп: ПЭ, ПЭ на фоне ХАГ, ХАГ, ГАГ, здоровые беременные.

На рисунке 10 показано распределение наиболее значимых 312 пептидов по группам, в которых они присутствуют. В центре диаграммы показано ядро распределения пептидов, присутствующих во всех группах пациентов, оно состоит по большей части (128 из 140) из фрагментов различных коллагенов (рисунок 10, таблица №43). Следующая интересующая нас подгруппа – 29 пептидов, не встречающихся у здоровых пациенток. Из них 13 фрагментов коллагенов, 1 – уромодулина, 2 – фибриногенов, 5 – альфа-1-антитрипсина. 12 пептидов встречаются только в группах, ассоциированных с преэклампсией (ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ): 1 фрагмент коллагена, 1 фрагмент фибриногена, 1 фрагмент альфа-2-НС-гликопротеина и 9 фрагментов альфа-1-антитрипсина (таблица №43).

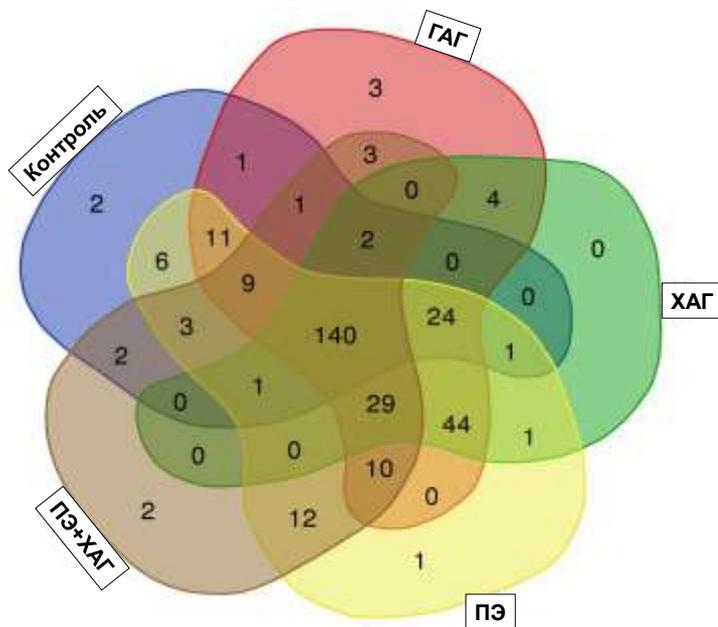


Рисунок 10. Диаграмма Вена по распределению 312 пептидов мочи, наиболее значительно различающихся в группах беременных (ПЭ, ПЭ+ХАГ, ХАГ, ГАГ). По данным сравнения средних значений пептидов по тесту Краскела-Уолисса ( $p < 0,05$ ).

## Соотнесение пептидов из рисунка 10 с их белками-предшественниками

Число пептидов/ белки	COLs	UMOD	FGs	A1AT	Другие белки
140	128	8	1	1	2
29	13	1	2	5	8
24	19	2	1	-	2
44	24	-	2	-	18
10	5	-	4	1	-
12	1	-	1	9	AHSG

Статистические различия полуколичественных пептидомных результатов между группами были выделены с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Отличать группы друг от друга позволяет относительная концентрация пептидов в моче (Таблица 44). Для статистически достоверно различающихся пептидов по тесту Краскела-Уоллиса ( $p < 0,05$ ) была сделана оценка критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Приведены средние значения интенсивности данных пептидов в образцах мочи для групп: контроль, ХАГ, ГАГ, преэклампсия, преэклампсия на фоне ХАГ.

Таблица 44

**Пептиды, специфичные (Манн-Уитни с коррекцией по Бонферрони,  $p < 0.05$ ) для каждой отдельной группы (столбец Патология) относительно контроля**

Белок	Пептид	Среднее значение интенсивности пептида по группам					Патология
		Конт- роль	ХАГ	ГАГ	ПЭ	ПЭ+ ХАГ	
1	2	3					4
		5	6	7	8	9	
COL4A3	PGSPGPAGPAGPPGYGP QGE	0	16950	44097	39361	0	ХАГ

1	2	3					4
		5	6	7	8	9	
COL1A 1	VGPPGPPGPPGPPGPPSA GFDFS	0	14611	129801	43019	16279	ХАГ
COL11 A1	EGPKGRAGPTGDPGP	0	900914	377809	207770	0	ХАГ
COL3A 1	LRGGAGPPGPEGGKGA AGPPGPPGAAGTPGLQG	4330340	0	73024	1580880	286044	ХАГ
FGB	EAPSLRPAPPISGGGY	0	965222	63331	199171	15140000	ХАГ
COL1A 1	GPPGKNGDDGEAGKPG RPGERGGPPGQ	4107785	0	655294	3192342	0	ХАГ
COL1A 2	PGESGAAGPTGPIGSRG PSGPPGP	0	3661675	1134624	1087420	0	ХАГ
COL10 A1	TGPPGNMGPQGPKGI	0	373263	444088	199615	0	ХАГ
COL3A 1	GLPGTGPPGENG	0	174496	241481	123902	0	ХАГ
CLU	ASHTSDSDVPSGVTEVV VKL	0	336683	103821	233095	0	ХАГ
COL3A 1	GAPGQNGEPGGKGERG APGEKGEPPG	65013935	2852080	11097739	31323995	1973141	ХАГ
COL1A 1	PPGPPGKNGDDGEAGK PG	1271751	3603	228280	740485	0	ХАГ
DACH1	ISAGGGVASSTPINASTG SSSSSS	0	900693	1086099	499067	0	ХАГ
UMOD	GSVIDQSRVLNLGPITR	128265	999403	624772	2164478	24907	ХАГ
COL1A 2	EAGRDGNPGNDGPPGR DGQPGHKGERGYPG	1996870	0	0	1934809	0	ХАГ
COL1A 1	GPPGKNGDDGEAGKPG RPGERGGPPGQ	4107785	0	655294	3192342	0	ХАГ
COL1A 1	APGDRGEPGPPGP	3,33E+ 08	2,13E+ 08	993757 66	2,31E+ 08	1,53E +08	ГАГ
COL11 A2	ETGPMGERGHPPGPP GEQGLP	0	1035009	1806159	1317000	43910	ГАГ
COL15 A1	GKKGEPGMHGAPGPMG PKGPP	0	4212090	5306364	2774920	576478	ГАГ
COL18 A1	DKGDPGVGERGPPGPQ GPPGPPGPS	0	1167547	1189553	1181717	0	ГАГ
COL2A 1	TDGPKGASGPAGPPGA QGPPG	0	132539	255706	107884	0	ГАГ
	PGLPPGPQGGMA	5484635	2038910	0	958737	60834	ГАГ
COL3A 1	SPGERGETGPPGP	59176100	47299816	33695334	53715692	33815444	ГАГ
APC2	PDGAVPAAPASADAAR	0	329610	434025	268508	0	ГАГ

1	2	3					4
		5	6	7	8	9	
ZNF46 9	PSGSLANTAPHGSS	0	126538	1148243	557090	0	ГАГ
COL2A 1	SGPMGPRGPPGPP	0	2861860	3255557	1969152	0	ГАГ
COL1A 1	ANGAPGNDGAKGDAG APGAPGSQGAPG	71674280	10969255	5530319	38305430	10195689	ГАГ
COL1A 1	LTGPIGPPGPAGAPGDK GESGPSGPAGPTG	11963235	970480	274207	2202155	564237	ГАГ
COL1A 1	KDGEAGAQQPPGPAGP AGERGEQGPAGSPG	2307650	355155	197324	1487135	174559	ГАГ
COL1A 2	RTGEVGA V G P P G F A G E K G P S G E A G T A G P P G T P G P	15808415	6760410	769124	6123648	2686626	ГАГ
UMOD	SGSVIDQSRVLNLGPI	22957995	10334916	9457430	19588160	4859643	ГАГ
FGB	EEAPSLRPAPPISGGG	385990	1719196	696187	5172824	3299847	ПЭ
SERPI NA1	IEQNTKSPLFMGKVVNP TQK	0	1344737	91552	51843777	7636067	ПЭ
COL1A 1	VRGEPGPPGPAGAAGPA GNPGADGQPGAKGANG APG	4225000	345265	0	314864	0	ПЭ
COL1A 1	APGDKGESGPSGPA	94333	0	0	0	0	ПЭ
COL1A 1	DGRPGPPGPPGA	746075	0	0	0	437878	ПЭ
COL1A 2	DQGPVGR T G E V G A V G P P G F A G E K G P S	1846755	72755	0	0	0	ПЭ
COL1A 1	ETGPAGR P G E V G P P G P P G P A G	399205	0	0	0	8251	ПЭ
COL1A 1	P G P P G K N G D D G E A G K P G R P	284265	0	0	0	0	ПЭ
COL1A 1	E P G S P G E N G A P G Q M G P R G	109329 65	57658 31	858549 5	4426057	1003678	ПЭ+ ХАГ
SERPI NA1	IEQNTKSPLFMGKVVNP TQK	0	1344737	91552	5184377 7	7636067	ПЭ+ ХАГ
SERPI NA1	LMIEQNTKSPLFMGKVV NPTQK	0	714816	455135	76799344	6967244	ПЭ+ ХАГ
AHSG	VVSLGSPSGEVSHPRKT	0	516598	38732	11576913	7777582	ПЭ+ ХАГ

Для визуализации полученных данных был использован метод частичных наименьших квадратов (PLS - partial least squares regression; программа SIMCA-P), построенный для двух компонент (на рисунках 11-12 компоненты соответствуют координатным осям). Качество разделения групп этим методом оценивается критериями  $R^2Y$  и  $Q^2$ . Первый указывает на долю данных, объясняемых

построенной моделью, второй – на качество её предсказательных способностей, протестированных автоматически с помощью кросс-валидации. Рисунок 11 отражает принципиальную способность метода PLS найти различия в имеющихся данных об эндогенном пептидоме мочи беременных женщин. На рисунке 12 более подробно рассмотрены подгруппы ПЭ в зависимости от тяжести состояния.

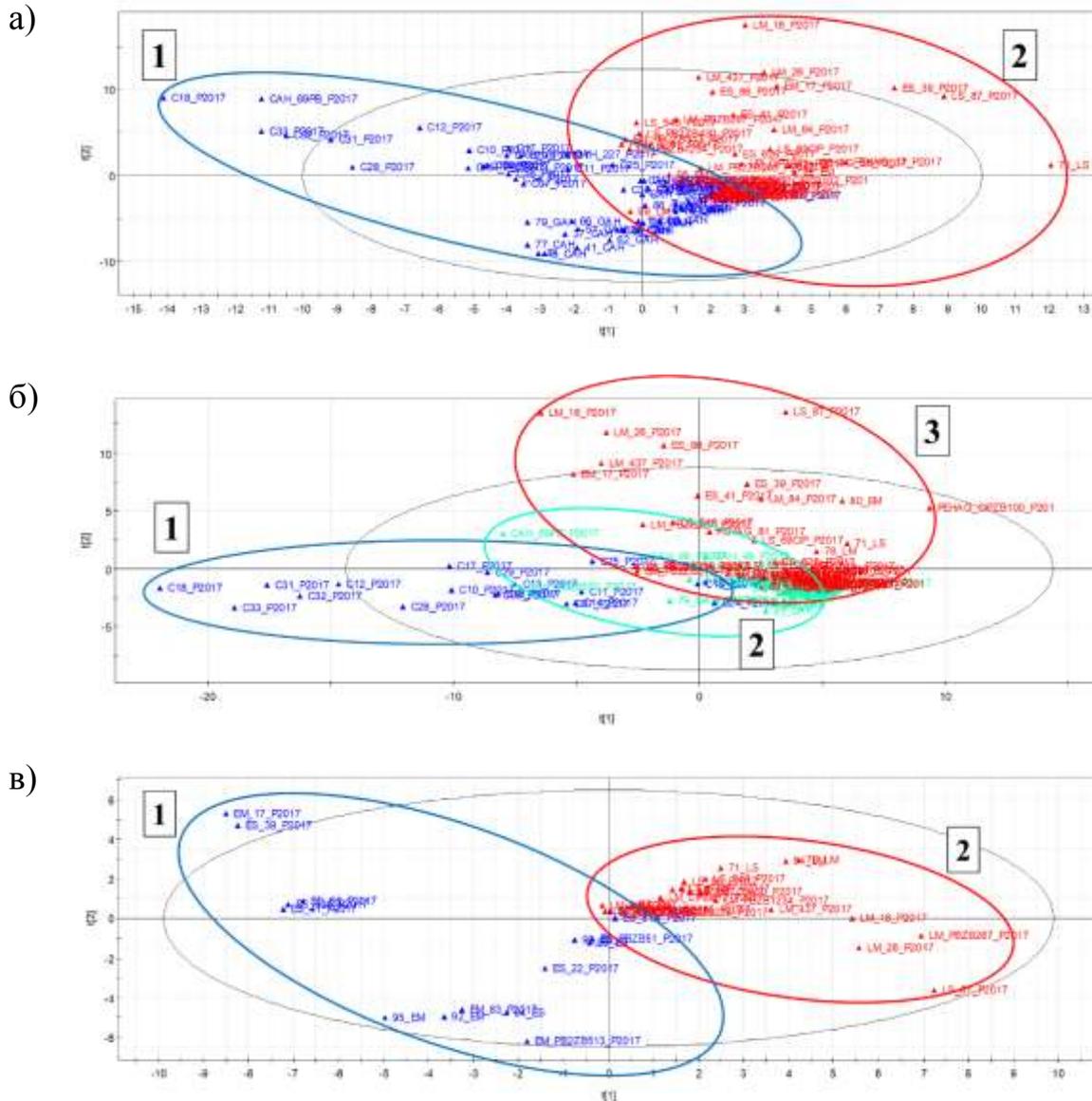


Рисунок 11. Распределение пациенток по группам методом PLS. а) 1 – группа женщин без ПЭ (контроль, ХАГ, ГАГ), 2 – группа женщин с ПЭ (ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ),  $R^2Y = 0,528$ ,  $Q^2 = 0,392$ ; б) 1 – группа здоровых женщин, 2 – группа женщин с артериальной гипертензией без протеинурии (ХАГ, ГАГ), 3 – группа женщин с ПЭ (ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ),  $R^2Y = 0,507$ ,  $Q^2 = 0,416$ ; в) 1 – группа ранней ПЭ, 2 – группа поздней ПЭ,  $R^2Y = 0,7$ ,  $Q^2 = 0,243$ .

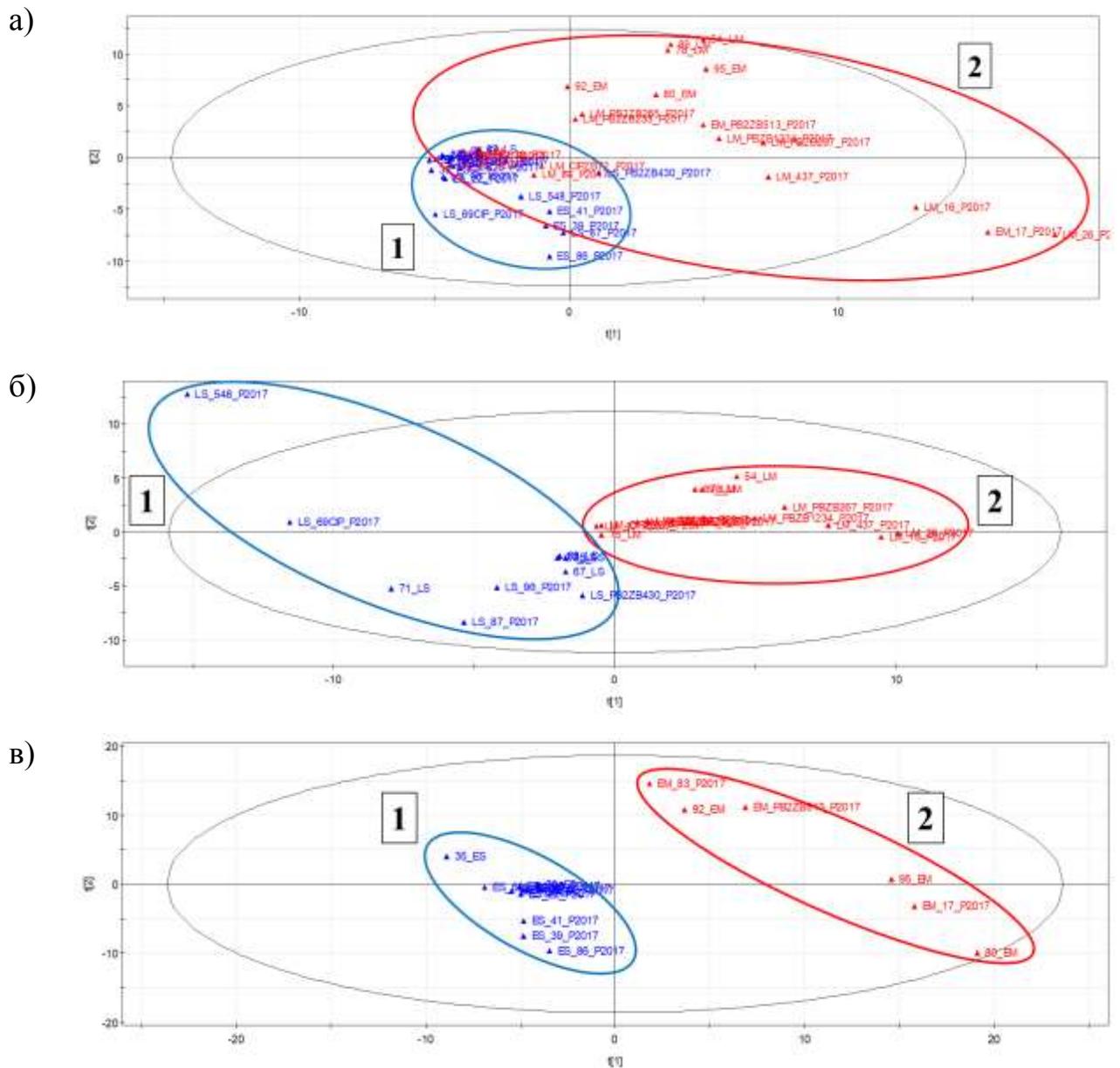


Рисунок 12. Распределение пациенток методом PLS: 1 – группа тяжёлой ПЭ, 2 – группа умеренной ПЭ: а) не зависимо от сроков манифестации симптомов,  $R^2Y = 0,573$ ,  $Q^2 = 0,424$ ; б) с поздней манифестацией –  $R^2Y = 0,734$ ,  $Q^2 = 0,402$ ; в) с ранней манифестацией –  $R^2Y = 0,966$ ,  $Q^2 = 0,302$ .

Пример того, как линейные классификаторы на основе PLS-метода работают на практике, показан на рисунке 13, где на уровне  $-0,07$  проведена черта, соответствующая порогу бинарной классификации. В виду небольших объёмов выборки (40 пациенток) классификатор ни разу не ошибся, что означает 100%ные чувствительность и специфичность.

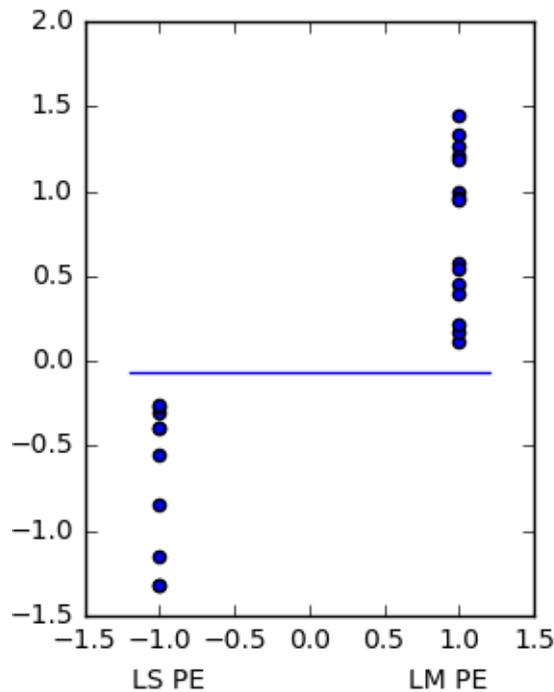


Рисунок 13. Предсказанные PLS-моделью (рис.4б) значения для групп поздней тяжёлой ПЭ (LS PE – late severe), имеющей метку  $-1$ , и поздней умеренной ПЭ (LM PE – late mild), имеющей метку  $1$ .

Для оценки параметров чувствительности и специфичности модели PLS, отражённой на рисунке 3а, была построена ROC-кривая (рисунок 14). Характеристикой качества ROC-кривой служит площадь под ней, AUC (area under curve). В данном случае  $AUC = 0,955$ . Такое высокое значение объясняется тем, что для оценки эффективности модели использовались те же образцы, по которым эта модель была построена (или обучалась). С помощью этой кривой определяется лучший порог отсечения для бинарного классификатора – по точке, самой близкой к левому верхнему углу. В нашем случае группам «здоровые» / «больные» были присвоены метки « $-1$ » / « $1$ », и значение оптимального порога для

линейного классификатора равно  $-0,06$ , что соответствует значениям чувствительности - 93% и специфичности – 91%.

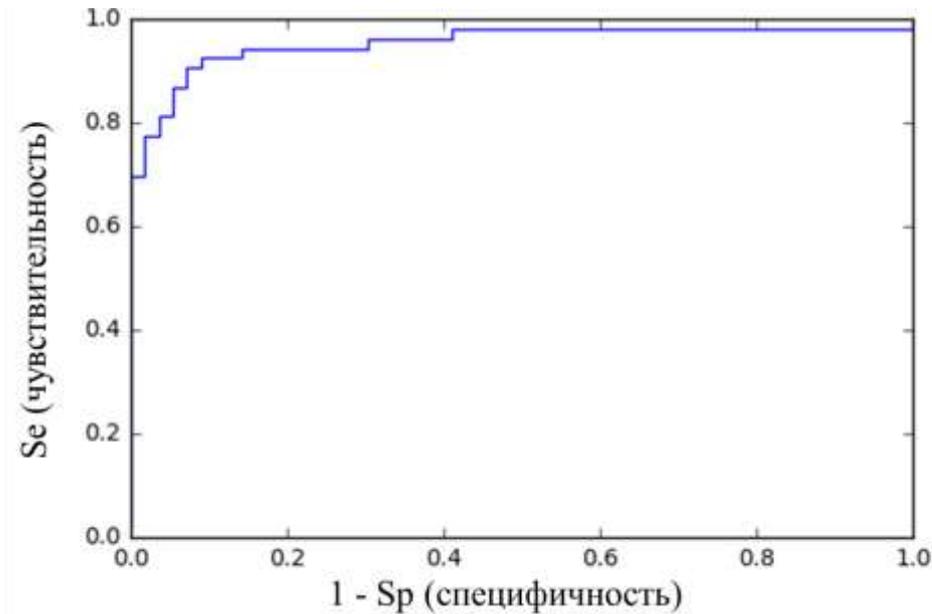


Рисунок 14. ROC-кривая зависимости чувствительности и специфичности модели PLS, отличающей пациенток с ПЭ от всех остальных, включенных в исследование.

Чтобы получить реалистичное представление об эффективности нашей модели для клинического исследования, используется кросс-валидация: вся имеющаяся выборка пациенток (165 человек) делится в отношении 4:1 случайным образом, но с сохранением пропорции между группами, модель обучается на большей части, а на меньшей оценивается её качество. Ожидаемая чувствительность и специфичность метода рассчитывается для оптимального порога, полученного на предыдущем шаге, и составляет:  $Se = 0,615$ ,  $Sp = 0,682$ . На рисунке 15 приведено сравнение ROC-кривых для сывороточных маркеров преэклампсии: s-Flt-1, PlGF и отношение их концентраций, и нашей модели (Peps\_PLS), оцененной с кросс-валидацией.

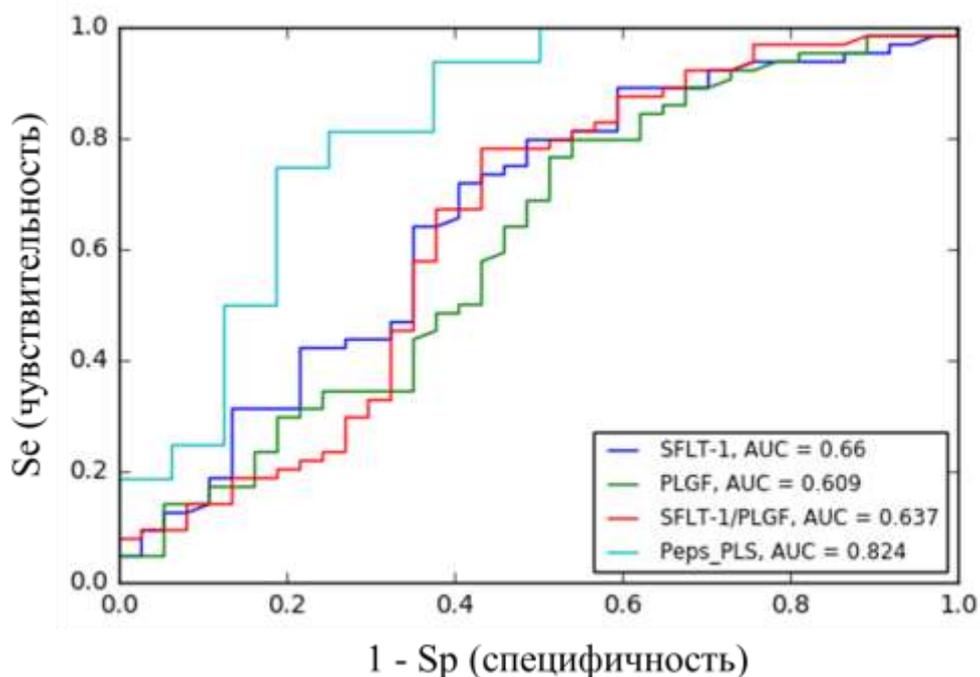


Рисунок 15. ROC-кривые зависимости чувствительности и специфичности различных методов диагностики ПЭ.

Особый интерес в контексте изучения ПЭ представляет белок альфа-1-антитрипсин и его специфический лизис. Покрытие альфа-1-антитрипсина вышеперечисленными пептидами показано на рисунке 16. Как было показано ранее, для группы ПЭ характерно наличие данных пептидов, причем при наличии симптомов тяжелой ПЭ их уровень значительно возрастает. Более того, были идентифицированы пептиды, характерные для гипертензивных состояний. Фрагменты SERPINA1(A1AT) и их концентрация в моче коррелирует с тяжестью преэклампсии. Сравнение списка пептидов выявленных в нашей работе для ПЭ, ПЭ на фоне ХАГ, с результатами, полученными ранее другими зарубежными авторами [18, 116, 117], показало наличие общих пептидов, которые относятся к фрагментам альфа-1-антитрипсина и альфа-1 (I и III) цепям коллагена (рисунок 6, таблица 44).

MPSSVSWGIL	LLAGLCCLVP	VSLAEDPQGD	AAQKTDTSHH	DQDHPTFNKI	TPNLAEFASF
LYRQLAHQSN	STNIFFSPVS	IATAFAMLSL	GTKADTHDEI	LEGLNFNLTE	IPEAQIHGEGF
QELLRTLNPQ	DSQLQLTTGN	GLFLSEGLKL	<u>VDKFLEDVKK</u>	<u>LYHSEAF TVN</u>	FGDTEEAKKQ
INDYVEKGTQ	GKIVDLVKEL	DRDTV FALVN	YIFFK GKWER	PFEVKDTEEE	DFHVDQVTTV
KVPMMKRLGM	FNIQHCKKLS	SWVLLMKYLG	NATAIFFLPD	EGKLQHLENE	LTHDIITKFL
ENEDRRSASL	HLPKLSITGT	YDLKSVLGQL	GITKVFSNGA	DLSGVTEEEAP	LKLSKAVHKA
VLTIDEKGT E	AAGAMFLEAI	PMSIPPEVKF	NKPFVFLMIE	QNTKSPLFMG	KVVVNPTQK

Рисунок 16. Покрытие белка альфа-1-антитрипсин пептидами, уникальными для: синий цвет – гипертензивных состояний беременности, красный цвет – преэклампсии.

Указанные пептиды подтвердили свою значимость как потенциальные маркеры для дифференциальной диагностики гипертензивных нарушений при беременности. В связи с этим было проведено исследование динамики изменения пептидного профиля мочи у пациентки с момента госпитализации в связи с появлением симптомов ГАГ (32 недели) до оперативного родоразрешения (36 недель) в связи с развитием сначала умеренной ПЭ (34-35 недели), а затем тяжелой ПЭ (36 недель). Показана возможность использования предложенной панели пептидов-маркеров с целью своевременной оценки степени тяжести ПЭ (рисунок 17).

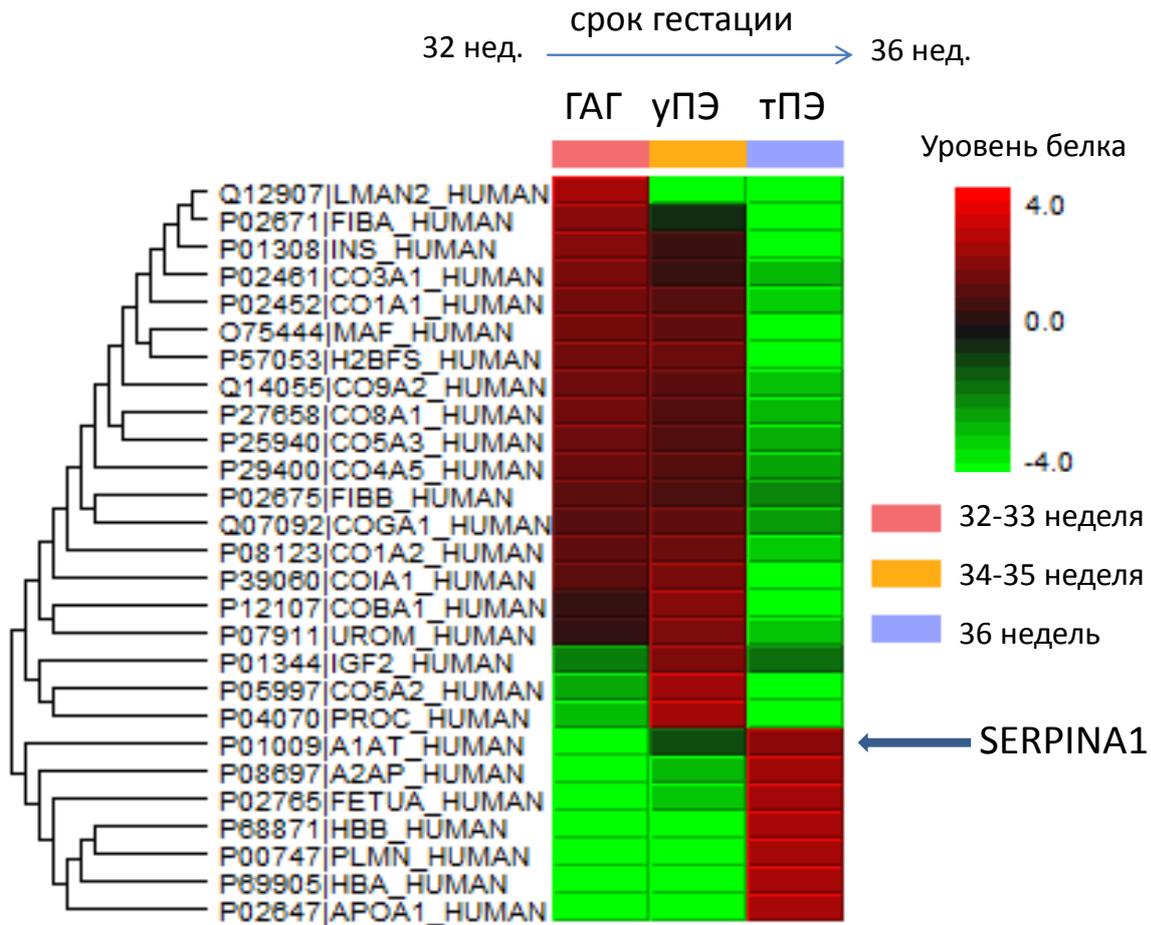


Рисунок 17. Динамика изменения пептидного профиля мочи у пациентки с ГАГ с момента поступления (32-33 недели) до родоразрешения (36 недель).

Полученные пептидомные данные позволили разработать алгоритм ведения пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности, представленный в приложении 1.

### 3.4. Оценка возможности прогнозирования ПЭ с помощью пептидомного анализа мочи

В исследование было включено 20 пациенток с низким риском развития ПЭ, согласно результатам комбинированного скрининга I триместра, и 22 женщины с высоким риском ( $\geq 1:150$ ).

Для оценки точности (чувствительность и специфичность) разработанной модели (наличие/отсутствие ПЭ) для прогнозирования развития ПЭ был рассчитан комплексный классификатор (КК) для образцов новой выборки

пациентов в динамике (11-13 нед., 16-18 нед., 20-24 нед., 30-34 нед беременности). На предыдущем этапе было определено пороговое значение классификатора равное  $-0,06$ , что соответствует чувствительности 93% и специфичности 91% для дифференциации ПЭ от других состояний беременности (ХАГ, ГАГ, норма) на этапе клинической манифестации. То есть при значении классификатора более  $-0,06$  пациенту ставится положительный диагноз - ПЭ, при меньших значениях – отрицательный диагноз. Результаты работы классификатора приведены в таблице 45.

Таблица 45

### Результаты работы комплексного пептидного классификатора

(«+» - ПЭ, «-» - нет ПЭ, 0 - нет образца)

№	Исход беременности	Риск (1-высокий, 0 -низкий)	Результат пептидного классификатора (+ - ПЭ, - - нет ПЭ, 0 - нет образца)			
			11-13 неделя	16 -18 неделя	20-24 неделя	30-34 неделя
1	2	3	4			
			5	6	7	8
1.	Благоприятный	0	-	0	-	-
2.	Благоприятный	0	-	-	0	-
3.	Благоприятный	0	-	-	0	-
4.	Благоприятный	0	-	-	-	-
5.	Благоприятный	0	-	-	-	0
6.	Благоприятный	0	-	-	0	-
7.	Благоприятный	0	-	0	-	-
8.	Благоприятный	0	-	0	-	-
9.	Благоприятный	0	-	-	-	0
10.	Благоприятный	0	0	-	0	-
11.	Благоприятный	0	0	-	-	-
12.	Благоприятный	0	-	-	-	-
13.	Благоприятный	0	-	-	-	-
14.	Благоприятный	0	-	0	-	-
15.	Благоприятный	0	-	-	-	0
16.	Благоприятный	0	-	-	0	-
17.	Благоприятный	0	-	-	-	0
18.	Благоприятный	0	-	-	-	-
19.	Благоприятный	0	-	0	-	-

Продолжение таблицы 45

1	2	3	4			
			5	6	7	8
20.	Благоприятный	0	-	0	-	-
21.	Благоприятный (ХАГ)	1	0	-	-	0
22.	Благоприятный (ХАГ)	1	-	0	-	+
23.	Благоприятный	1	-	-	0	-
24.	Благоприятный	1	-	0	-	-
25.	Благоприятный	1	-	0	-	-
26.	Благоприятный	1	-	-	0	-
27.	Благоприятный	1	-	-	-	-
28.	Благоприятный	1	-	-	-	0
29.	Благоприятный	1	-	0	-	-
30.	Неразвивающаяся беременность	1	-	0	0	0
31.	Неразвивающаяся беременность (ХАГ)	1	-	0	0	0
32.	ГАГ	1	-	-	-	-
33.	ГАГ	1	-	-	-	0
34.	ГАГ	1	-	0	-	+
35.	РтПЭ	1	0	-	+	0
36.	ПЭ на фоне ХАГ, HELLP	1	-	-	+	0
37.	РтПЭ	1	-	-	+	0
38.	ПЭ на фоне ХАГ, антенатальная гибель плода	1	0	-	+	+
39.	ПЭ на фоне ХАГ	1	-	-	-	0
40.	ГАГ, ПуПЭ, ПтПЭ	1	0	0	-	+
41.	ГАГ, ПтПЭ	1	-	-	-	+
42.	Врастание плаценты	1	-	-	-	-

Точность разработанного комплексного классификатора (Таблица 46) оказалась неудовлетворительной на 11-й и 16-й неделе (чувствительность 0%), и в данном случае риск, оцененный на скрининге 1 триместра (11-13 недель)

предпочтительнее (чувствительность составила 100% при 61% специфичности). В то же время на 20 неделе беременности применение разработанной математической модели по результатам анализа пептидома мочи позволило достигнуть 80% чувствительности и 100% специфичности; на 30 неделе – 100% и 84%, соответственно. Однако объединение результатов скрининга I триместра и пептидомного анализа мочи не улучшает данные показатели. В таблице 46 дополнительно приведены чувствительность и специфичность комбинации КК и риска, рассчитанного на скрининге I триместра.

Таблица 46

**Результаты расчета точности и специфичности для риска, рассчитанного по результатам скрининга I триместра, и комплексного классификатора (КК) на 11-13, 16-18, 20-24, 30-34 неделе.**

	Риск на скрининге	КК (11 неделя)	КК (16 неделя)	КК (20 неделя)	КК (30 неделя)	КК (20 нед) +риск	КК (30 нед) +риск
Чувствительность	100%	0%	0%	80%	100%	83%	100%
Специфичность	61%	100%	100%	100%	84%	76%	68%

В результате анализа клинико-анамнестических характеристик и данных пептидомного исследования мочи, проведенного в динамике, был разработан алгоритм ведения беременности в группе женщин высокого риска ПЭ (приложение 2).

#### **Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Прогнозирование и ранняя диагностика на молекулярном уровне, до клинической манифестации, жизнеугрожающих для матери и плода осложнений беременности, связанных в большинстве случаев с нарушением плацентации, является предметом активного взаимодействия акушеров и исследователей. Основной проблемой современного акушерства является отсутствие надежных скрининговых маркеров для выявления беременностей высокого риска, что, таким образом, делает невозможным своевременное начало превентивной терапии до манифестации симптомов.

За последние несколько десятков лет было предпринято множество попыток выявления механизмов, лежащих в основе развития ПЭ. Было показано, что сывороточные маркеры, специфические белки, пептиды, длинные некодирующие РНК, микроРНК, - вносят свой вклад в развитие заболевания. Тем не менее все открытия остаются теоретическими, что объясняет колоссальное расстояние между лабораторными находками и их клиническим применением.

Общепринятым является тот факт, что причина такого загадочного расстройства, как преэклампсия, кроется в плаценте. В случае ранней ПЭ плацента характеризуется аномалиями дифференцировки трофобласта, недостаточной модификацией маточных спиральных артерий и патологическим строением ворсин.

В связи с тем, что этиологический каскад событий, ведущий к развитию манифестной ПЭ мультифакторный, маловероятно, что одна молекула (или небольшая группа аналитов) сможет обладать достаточной чувствительностью и специфичностью. Отсюда возникает необходимость изучить новые подходы с целью пополнения пула кандидатных биомаркеров. Один из таких подходов – это пептидомный анализ.

Белки – это важный фактор организма, играющий роль во многих физиологических и патологических процессах. При изучении белков, ученые

выделили новый тип полимера, состоящий из аминокислот и отличающийся от белков. Ему дали название пептида, и он, как правило, менее 10 кДа. Действие пептидов схоже с действием протеинов, однако их легче обнаружить и трансформировать. Проведение более глубокого исследования, направленного на распознавание и всеобъемлющее изучение всех маленьких белков и пептидов организма (пептидома), было предложено в 2000 г. В области заболеваний анализ пептидома в основном был направлен на поиск биомаркеров, диагностику, оценку терапевтической эффективности и раннюю профилактику. Отдельный маркер не обладает должной чувствительностью в плане превентивной терапии, однако пептидомный анализ может восполнить это и повысить частоту выявления заболевания.

С целью поиска биомаркеров ПЭ множеством ученых было проведено исследование пептидома различных биологических образцов, например, плазмы, амниотической жидкости, мочи, плацентарной ткани, линии клеток трофобласта. Однако до сих пор возможности данного метода в освещении патофизиологии ПЭ недостаточно изучены.

Нами были тщательно проанализированы не только особенности анамнеза, соматического статуса, течения и исхода беременности, характер антигипертензивной терапии в зависимости от вида гипертензивного расстройства, но и также течение послеродового периода и состояние новорожденных, рожденных от матерей с ПЭ. Более того, был проведен анализ факторов риска развития ПЭ и исходов беременностей у пациенток из группы высокого риска. В последующем был изучен пептидом мочи пациенток с гипертензией и с физиологически протекающей беременностью с целью выявить специфические изменения в пептидах или их уровне, на основании чего была бы возможна дифференциальная диагностика гипертензивных состояний во время беременности. И наконец, в заключении нашей работы был проведен поиск панели пептидов, способных прогнозировать развитие ПЭ.

В данной работе был проведен анализ течения и исхода беременностей у 165 женщин. 145 пациенток были с различными гипертензивными нарушениями (**I группу** составили 25 пациенток с ранней ПЭ, развившейся до 34 недель беременности, из которых 5 было с умеренным, 20 - с тяжелым течением заболевания; во **II группу** вошли 40 пациенток с поздней ПЭ, манифестировавшей после 34 недель беременности, из которых 20 пациенток было с умеренной, 20 - с тяжелой формой патологии; в **III группу** было включено 20 пациенток с ГАГ; в **IV группу** – 20 пациенток с ХАГ; в **V группу** – 20 пациенток с ПЭ на фоне ХАГ) и 40 соматически здоровых женщин (контрольная, **VI, группа**). Был проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик, течения беременности, исхода родов, послеродового периода, а также течения раннего неонатального периода у новорожденных среди всех указанных групп. При углубленном анализе сравнивались результаты лабораторных и инструментальных методов обследования, характер антигипертензивной терапии в группах беременных с гипертензивными расстройствами.

На втором этапе нашей работы было проведено продольное исследование течения и исходов беременностей у пациенток высокого (**VIa группа** включала 22 женщины) и низкого (**VII группа** включала 20 женщин) риска развития ПЭ, выясненного по результатам комбинированного скрининга I триместра.

При сравнительном анализе пациенток с гипертензивными расстройствами оказалось, что пациентки с РтПЭ были старше пациенток с ПуПЭ и женщин из контрольной группы ( $p=0,046$  и  $p=0,049$ , соответственно). При этом ИМТ в группах ГАГ, ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ был выше в сравнении с контрольной группой ( $p=0,021$ ,  $p=0,042$  и  $p=0,004$ , соответственно).

Отягощенный семейный анамнез чаще наблюдался среди пациенток с гипертензией, например, среди пациенток с РтПЭ и ПЭ на фоне ХАГ артериальная гипертензия у родственников достоверно чаще встречалась в сравнении с пациентками контрольной группы ( $p=0,007$ ). Кроме того, в семьях

пациенток с ПЭ на фоне ХАГ частота инфарктов миокарда была статистически значимо выше в сравнении с контрольной группой ( $p=0,034$ ).

Распространенность экстрагенитальной патологии значимо не различалась между группами. Однако частота ожирения была статистически значимо выше в группах ГАГ, ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ в сравнении с контрольной группой (7,5%) ( $p=0,037$ ,  $p=0,037$  и  $p=0,005$ , соответственно).

Достоверные различия в гинекологическом анамнезе обследованных женщин были получены лишь в отношении частоты хронического сальпиноофорита, которая была у беременных с РуПЭ (40%) по сравнению с таковыми с ПуПЭ, ПтПЭ и ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,043$ ). И все же, по-видимому, данные различия проявились ввиду малой выборки в подгруппе с РуПЭ.

Говоря о паритете обследованных женщин, стоит отметить, что, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, в подгруппе ПтПЭ наблюдалась высокая частота первобеременных женщин (65%). Это наблюдение противоречит общемировым данным о том, что доля первобеременных выше среди пациенток с ранней ПЭ.

Наиболее яркие различия между группами были выявлены в отношении частоты ПЭ в анамнезе, которая в подгруппе РтПЭ, группах ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ была статистически значимо выше, чем в группах ПуПЭ ( $p=0,006$ ,  $p=0,013$  и  $p=0,013$ , соответственно) и контрольной ( $p<0,0001$ ,  $p=0,001$  и  $p=0,001$ , соответственно). Более того, данный показатель в группе ГАГ (20%) также был достоверно выше в сравнении с контролем ( $p=0,027$ ). Полученные результаты согласуются с литературными данными о прогностической значимости перенесенной ПЭ [126].

При изучении особенностей течения беременности у обследованных женщин оказалось, что первый триместр различался только в отношении частоты раннего токсикоза, которая была статистически значимо ниже в подгруппе с ПуПЭ, чем в контрольной ( $p=0,021$ ). Что неудивительно, во втором триместре

дебют ПЭ происходил значимо чаще в подгруппе РтПЭ. Так, повышение АД статистически значимо чаще фиксировалось в данной подгруппе в сравнении с подгруппами ПуПЭ ( $p < 0,0001$ ), ПтПЭ ( $p < 0,0001$ ) и группой ХАГ ( $p = 0,016$ ). Частота протеинурии также была статистически выше среди пациенток с РтПЭ в сравнении с ПуПЭ ( $p = 0,005$ ) и ПтПЭ ( $p = 0,007$ ). Частота отеков была достоверно выше в подгруппах РуПЭ и РтПЭ в сравнении с ПуПЭ ( $p = 0,033$  и  $p = 0,005$ , соответственно), ХАГ ( $p = 0,037$  и  $p = 0,006$ , соответственно) и контрольной группой ( $p = 0,005$  и  $p < 0,0001$ , соответственно). Кроме того, частота отеков была статистически значимо выше в подгруппе РтПЭ в сравнении с ПтПЭ ( $p = 0,029$ ) и ГАГ ( $p = 0,029$ ). Стоит отметить, что уже во втором триместре отмечалась высокая частота СЗРП среди пациенток с РтПЭ, которая была статистически значимо выше, чем при ПтПЭ ( $p = 0,032$ ). Более того, частота досрочного родоразрешения также была достоверно выше в подгруппе РтПЭ в сравнении с ПуПЭ ( $p = 0,024$ ), ПтПЭ ( $p = 0,032$ ), ГАГ ( $p = 0,032$ ), ХАГ ( $p = 0,027$ ) и контролем ( $p < 0,0001$ ).

В третьем триместре частота отеков была статистически значимо выше в подгруппе ПуПЭ в сравнении с ХАГ ( $p = 0,048$ ), ПЭ на фоне ХАГ (35%) ( $p = 0,01$ ), а также в подгруппе ПтПЭ (65%) - в сравнении с группой ПЭ на фоне ХАГ ( $p = 0,043$ ). При этом в контрольной группе отеки встречались статистически значимо реже в сравнении с остальными группами ( $p < 0,0001$  –  $p = 0,005$ ). Частота тромбоцитопении была статистически значимо выше в подгруппе РтПЭ в сравнении с ПуПЭ, ГАГ и ХАГ ( $p = 0,006$ ), а также с ПЭ на фоне ХАГ ( $p = 0,023$ ). Удивительно, но в подгруппе с ПтПЭ отмечалась высокая частота СЗРП, которая была достоверно выше, чем в подгруппе с ПуПЭ ( $p = 0,02$ ), группе ГАГ ( $p = 0,027$ ) и ХАГ ( $p = 0,023$ ). Вероятно, следствием указанного факта являлась более высокая частота нарушений ФПК и МПК, по данным УЗ-доплерометрии, в подгруппе ПтПЭ, чем в группах ГАГ, ХАГ ( $p = 0,006$ ) и контрольной ( $p < 0,0001$ ), где ФПК и МПК были в норме, что согласуется с данными литературы [127, 128].

Важно отметить, что дебют гипертензии имел место одинаково рано в группах ранней ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ, а именно, в подгруппе РуПЭ повышение

АД происходило достоверно раньше, чем в подгруппах ПуПЭ и ПтПЭ ( $p=0,001$ ); в подгруппе РтПЭ подъем АД также был зафиксирован статистически значимо раньше, чем в подгруппах ПуПЭ, ПтПЭ и группе ГАГ ( $p<0,0001$ ). Позже всего гипертензия развивалась в группе поздней ПЭ, например, в подгруппе ПуПЭ при сравнении с группами ГАГ ( $p=0,002$ ), ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ ( $p<0,0001$ ); в подгруппе ПтПЭ по сравнению с ГАГ ( $p=0,011$ ), с ХАГ ( $p<0,0001$ ) и с ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,001$ ). Однако, интересно, что несмотря на выявленные различия в сроках повышения АД, не было статистически значимой разницы в цифрах максимального САД и ДАД между группами.

Те же тенденции наблюдались и в отношении протеинурии, которая манифестировала достоверно раньше в подгруппах РуПЭ и РтПЭ в сравнении с ПуПЭ ( $p=0,004$  и  $p<0,0001$ , соответственно) и ПтПЭ ( $p=0,02$  и  $p<0,0001$ , соответственно), а в подгруппе РтПЭ статистически значимые различия были показаны и при сравнении с группой ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,009$ ). Несмотря на сопоставимые значения протеинурии между группами с ПЭ, все же они были достоверно выше в подгруппе ПтПЭ в сравнении с ПуПЭ ( $p=0,006$ ). Значения суточной протеинурии также были статистически значимо выше среди пациенток с ПтПЭ в сравнении с ПуПЭ ( $p=0,006$ ) и с ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,036$ ). Несмотря на рекомендации некоторых профессиональных сообществ [FCOG, 2013; ISSHP, 2017 и др] исключить протеинурию в качестве критерия диагностики ПЭ, мы считаем, что это важный не столько диагностический маркер, но инструмент мониторинга тяжести состояния беременной и новорожденного случаях тяжелой ПЭ, что согласуется с данными литературы [11].

Вполне очевидно, что соотношение sFlt-1/ PlGF было самым высоким в подгруппе РтПЭ, что отражает выраженность плацентарных нарушений и, как следствие, более тяжелое течение заболевания среди этих пациенток. Так, указанное соотношение было статистически значимо выше у пациенток с РтПЭ, чем с ПуПЭ ( $p<0,0001$ ), ПтПЭ ( $p<0,0001$ ), ГАГ ( $p<0,0001$ ) и ХАГ ( $p<0,0001$ ). В то же время, в группе ХАГ соотношение маркеров было самым низким, что,

вероятно, связано с развитием компенсаторных механизмов у этих пациенток. Тем более, что к моменту наступления беременности у всех отмечались нормальные цифры АД без медикаментозной поддержки. Итак, соотношение маркеров ПЭ в группе ХАГ было достоверно ниже, чем в подгруппах РуПЭ ( $p=0,033$ ), РтПЭ ( $p<0,0001$ ), ПуПЭ ( $p=0,007$ ), ПтПЭ ( $p=0,002$ ) и группе ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,003$ ). Однако, в группе ГАГ данное соотношение также было статистически значимо ниже в сравнении с подгруппой ПтПЭ ( $p=0,007$ ) и группой ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,035$ ). Полученные результаты в отношении высоких значений соотношения sFlt-1/ PlGF при ПЭ согласуются с литературными данными [129-131]. Однако данных о соотношении sFlt-1/ PlGF при других гипертензивных расстройствах во время беременности нами не было выявлено.

Также важно отметить, что частота пациенток-«дипперов» была статистически значимо выше в группе ГАГ в сравнении с РтПЭ ( $p=0,003$ ), ПтПЭ и ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,024$ ), в то время как частота женщин-«нон-дипперов» была самой высокой в группах с тяжелой ПЭ: в подгруппе РтПЭ этот показатель был достоверно выше в сравнении с пациентками с ГАГ ( $p=0,029$ ), а в подгруппе ПтПЭ - в сравнении с пациентками из подгруппы ПуПЭ ( $p=0,01$ ) и группы ГАГ ( $p=0,005$ ).

Возможно, указанные различия обусловили высокую частоту назначения однокомпонентной гипотензивной терапии пациенткам с ПуПЭ, ГАГ и ХАГ в сравнении РтПЭ ( $p=0,005$ ;  $p=0,005$ ;  $p=0,044$ , соответственно) и ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,002$ ;  $p=0,002$ ;  $p=0,022$ , соответственно). Пациентки из подгруппы ПтПЭ также получали однокомпонентную терапию статистически значимо чаще в сравнении с пациентками с ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,022$ ). Необходимость в двухкомпонентной антигипертензивной терапии достоверно чаще наблюдалась среди женщин с РтПЭ и ПЭ на фоне ХАГ в сравнении с ПуПЭ ( $p=0,011$  и  $p=0,002$ , соответственно) и ГАГ ( $p=0,011$ ,  $p=0,048$ , соответственно). Статистически значимых различий в назначении трехкомпонентной терапии между группами не было.

Согласно нашим данным, наименьший срок родоразрешения наблюдался в подгруппе РтПЭ ( $p=0,041$  в сравнении с РуПЭ,  $p<0,0001$  по сравнению с оставшимися группами). Пациентки из подгруппы РуПЭ также были родоразрешены статистически значимо раньше, чем в большинстве групп: в сравнении с ПуПЭ ( $p=0,012$ ), ПтПЭ ( $p=0,029$ ), ГАГ ( $p=0,011$ ), ХАГ ( $p=0,014$ ), контролем ( $p<0,0001$ ). Среди пациенток с ПЭ на фоне ХАГ родоразрешение также происходило раньше, чем при ПуПЭ ( $p=0,014$ ), ГАГ ( $p=0,046$ ) и ХАГ ( $p=0,015$ ).

Неудивительно, что ни одна из женщин из группы ранней ПЭ не была родоразрешена в плановом порядке. Все пациентки с РтПЭ были родоразрешены в связи с нарастанием тяжести ПЭ, причем различия были статистически значимы при сравнении с РуПЭ ( $p=0,003$ ), ПуПЭ ( $p<0,0001$ ), ПтПЭ ( $p=0,002$ ), ГАГ ( $p<0,0001$ ), ХАГ ( $p=0,043$ ), ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,001$ ) и контролем ( $p<0,0001$ ). Также было ожидаемо, что частота родоразрешения по тем же показаниям оказалась достоверно выше в подгруппе ПтПЭ, чем в подгруппе ПуПЭ, группах ГАГ и ХАГ ( $p=0,048$ ). Соответственно, частота планового родоразрешения была достоверно ниже в данной группе, чем в подгруппе ПуПЭ ( $p=0,011$ ), группах ГАГ ( $p=0,004$ ) и ХАГ ( $p<0,0001$ ). К тому же достоверно большая доля женщин с ХАГ была родоразрешена планово в сравнении с пациентками с ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,002$ ).

Таким образом, частота экстренного оперативного родоразрешения была достоверно выше в подгруппе РтПЭ в сравнении с ПуПЭ ( $p<0,0001$ ), ПтПЭ ( $p=0,002$ ), ГАГ ( $p<0,0001$ ), ХАГ ( $p<0,0001$ ), ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,002$ ) и контролем ( $p<0,0001$ ).

Стоит обратить внимание на то, что все женщины с ранней ПЭ были родоразрешены досрочно. Частота ранних преждевременных родов (в сроке 28-33,6 недель) была статистически значимо выше среди пациенток с РуПЭ, РтПЭ и ПЭ на фоне ХАГ, чем в подгруппах ПуПЭ ( $p=0,043$ ,  $p=0,002$  и  $p=0,027$ , соответственно), ПтПЭ ( $p=0,043$ ,  $p=0,002$  и  $p=0,002$ , соответственно), группах

ГАГ ( $p=0,043$ ,  $p=0,002$  и  $p=0,027$ , соответственно), ХАГ ( $p=0,043$ ,  $p=0,002$  и  $p=0,027$ , соответственно) и контрольной ( $p=0,005$ ,  $p<0,0001$  и  $p=0,002$ , соответственно). Частота преждевременных родов в сроке 34-36,6 недель была достоверно выше в группах РуПЭ, РтПЭ и ПтПЭ в сравнении с группами ГАГ, ХАГ, ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,003$ ,  $p=0,027$  и  $p=0,013$ , соответственно) и контрольной ( $p=0,0001$ ,  $p=0,002$  и  $p=0,001$ , соответственно). Более того, частота своевременных родов в подгруппе РтПЭ была ниже, чем в группе ПЭ на фоне ХАГ ( $p<0,0001$ ). В подгруппе ПтПЭ и ПЭ на фоне ХАГ частота своевременных родов была статистически значимо ниже, чем в группе ГАГ ( $p=0,013$  и  $p=0,002$ , соответственно), ХАГ ( $p=0,013$  и  $p=0,002$ , соответственно) и контрольной ( $p<0,0001$ ).

Неудивительно, что наименьшая масса при рождении отмечалась в группах ранней ПЭ, причем при тяжелой форме заболевания вес новорожденного был статистически значимо ниже, чем во всех обследованных группах ( $p<0,0001$ - $p=0,049$ ). При РуПЭ этот показатель был также достоверно ниже в сравнении с ПуПЭ ( $p=0,005$ ), ГАГ ( $p=0,004$ ) и ХАГ ( $p=0,021$ ). У пациенток с ПтПЭ и ПЭ на фоне ХАГ масса новорожденного была ниже в сравнении с ПуПЭ ( $p=0,002$  и  $p=0,001$ , соответственно), ГАГ ( $p=0,004$ ) и ХАГ ( $p=0,023$  и  $p=0,009$ , соответственно).

Учитывая все вышеизложенное, не вызывало сомнений, что самая низкая оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах отмечались в подгруппе РтПЭ, и эти различия были статистически значимыми при сравнении со всеми группами, кроме РуПЭ ( $p<0,0001$  –  $p=0,003$ ).

Поскольку все женщины с ранним дебютом ПЭ были родоразрешены досрочно, частота рождения недоношенных детей в подгруппах РуПЭ и РтПЭ была статистически значимо выше в сравнении со всеми группами, кроме ПЭ на фоне ХАГ ( $p<0,0001$  –  $p=0,027$ ).

Частота рождения детей с СЗРП в подгруппе РтПЭ была статистически значимо выше по сравнению со всеми исследуемыми группами, кроме РуПЭ ( $p < 0,0001$  –  $p = 0,036$ ). Кроме того, как было продемонстрировано ранее, частота таких серьезных осложнений неонатального периода, как РДС, врожденной пневмонии и ВЖК, была статистически значимо выше в подгруппах РуПЭ, РтПЭ и в группе ПЭ на фоне ХАГ ( $p < 0,0001$  –  $p = 0,048$ ).

К сожалению, ранняя неонатальная смерть имела место в 4 случаях: у 2 пациенток из подгруппы РтПЭ (10%) и 2 – из группы ПЭ на фоне ХАГ (10%).

Ввиду высокой частоты досрочного родоразрешения дети из групп ранней ПЭ, ПтПЭ и ПЭ на фоне ХАГ сразу попадали в ОРИТН. Дольше всего в данном отделении находились дети из подгруппы РтПЭ: этот показатель был статистически значимо выше в сравнении с ПтПЭ ( $p < 0,0001$ ) и ПЭ на фоне ХАГ ( $p = 0,017$ ). Дети из подгруппы РуПЭ и группы ПЭ на фоне ХАГ также пребывали в ОРИТН дольше, чем дети из группы ХАГ ( $p = 0,001$  и  $p = 0,014$ , соответственно). При оценке длительности пребывания в ОПН оказалось, что дети из подгруппы РтПЭ находились там дольше в сравнении с группами поздней ПЭ, ГАГ, ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ ( $p < 0,0001$  –  $p = 0,017$ ). Подобные результаты были получены и в отношении детей из подгруппы РуПЭ ( $p < 0,0001$  –  $p = 0,046$ ). Помимо группы ранней ПЭ, дети из группы ПЭ на фоне ХАГ также находились в ОПН дольше, чем дети из подгруппы ПуПЭ ( $p = 0,047$ ) и группы ХАГ ( $p = 0,014$ ).

Во время сравнительного анализа течения послеродового периода особое внимание заслуживал тот факт, что у всех пациенток с ГАГ нормализация АД произошла в течение первой недели после родоразрешения, что было статистически значимо чаще в сравнении с остальными пациентками ( $p < 0,0001$  –  $p = 0,043$ ). Также в этот период АД нормализовалось у 50% женщин с ПуПЭ, что было достоверно чаще, чем в группе пациенток с ПЭ на фоне ХАГ ( $p = 0,043$ ). В последующем частота нормализации АД была сопоставима между группами,

однако сохранение гипертензии наблюдалось среди пациенток с РтПЭ, поздней ПЭ и ХАГ (10-25%).

Вероятно, ввиду более тяжелого течения ПЭ выписка пациенток с РтПЭ, ПтПЭ и ПЭ на фоне ХАГ происходила значительно позже в сравнении с остальными группами ( $p < 0,0001$  -  $p = 0,004$ ).

Полученные нами данные подтверждают неоспоримый факт наиболее тяжелого течения ПЭ при ее ранней манифестации. При этом РтПЭ характеризуется более частым развитием HELLP-синдрома и СЗРП. Наибольшее значение sFlt/PlGF именно в этой группе, по-видимому, отражает выраженные нарушения плацентации, которые, согласно данным литературы, лежат в истоках данной патологии. В связи с необходимостью в досрочном родоразрешении, наименее благоприятные неонатальные исходы наблюдались в группе ранней ПЭ, причем в подгруппе РтПЭ частота неонатальных осложнений была статистически значимо выше в сравнении с остальными группами. В то же время у пациенток из подгруппы ПтПЭ в нашем исследовании также фиксировались такие осложнения ПЭ, как HELLP-синдром и СЗРП, а значения протеинурии даже были несколько выше, чем в других группах с ПЭ. Однако, вероятно, в связи с более поздними сроками развития заболевания, неонатальные исходы в данной группе были относительно благоприятными. Необходимо отметить, что ПЭ, развившаяся на фоне ХАГ на любом сроке, протекает тяжелее, чем поздняя ПЭ, о чем свидетельствуют более ранние сроки родоразрешения и худшие исходы для плода.

Согласно нашим результатам, наиболее благоприятные исходы среди всех групп с гипертензивными нарушениями, как для матери, так и для плода, отмечалось в группах ГАГ и ХАГ. Вероятно, это связано с более мягким течением артериальной гипертензии среди данных пациенток, ведь они достоверно чаще принимали всего 1 антигипертензивный препарат в сравнении с

другими группами. Важно напомнить, что у всех пациенток с ГАГ АД нормализовалось в течение первых 7 дней после родов.

Одним из направлений нашего исследования было проведение сравнительного анализа эффективности комбинированного скрининга I триместра и идентифицированной специфичной пептидной панели в прогнозировании ПЭ. Следует отметить, что из 22 женщин, распределенных в группу высокого риска, по результатам скрининга, у 17 были факторы риска, которые, согласно данным множества обзоров, достоверно повышают вероятность развития ПЭ в последующие беременности (ПЭ в анамнезе, ХАГ, врожденные тромбофилии высокого риска).

Что интересно, при анализе пациенток из групп высокого и низкого риска не было выявлено различий между группами по возрасту, ИМТ и частоте первобеременных. Однако обращает на себя внимание отягощенный семейный, а также личный соматический анамнез женщин из группы высокого риска. Так, частота хронической артериальной гипертензии составила 32% против 0% в контрольной группе; частота преэклампсии в анамнезе – 52% против 0%, соответственно; частота артериальной гипертензии у родственников I и II линии родства – 44% против 10%, соответственно. Более того, у 7 из 22 женщин из группы высокого риска была хроническая артериальная гипертензия.

В научном мире особое внимание уделяется тому, что именно первобеременные женщины находятся в группе риска развития ПЭ, а успешно завершившаяся беременность в анамнезе, наоборот, является протективным фактором. В группе высокого риска число повторнородящих было даже несколько выше, чем в контрольной группе, что расходится с данными литературы. Однако данное различие, вероятно, связано с тем, что в этой группе женщин частота ПЭ в анамнезе была статистически значимо выше, чем в контрольной ( $p < 0,0001$ ), что и обуславливало наличие у них повышенного риска развития повторной ПЭ. Более того, ятрогенные преждевременные роды

встречались только среди женщин высокого риска ( $p=0,037$ ), что опять же было обусловлено развитием тяжелой ПЭ в предыдущие беременности.

Что касается особенностей течения беременности, то различия между группами начали проявляться во втором триместре, когда у 6 женщин из группы высокого риска произошел дебют гипертензии ( $p=0,037$ ), а у 2 – неразвивающиеся беременности. В третьем же триместре у 6 пациенток из группы высокого риска была зарегистрирована протеинурия ( $p=0,02$ ), и у 2 – диагностирован СЗРП.

Исходы беременностей разительно различались между группами, причем частота неблагоприятных исходов ожидаемо была выше в группе высокого риска: например, у 3 пациенток развилась ГАГ, а у 7 – ПЭ ( $p=0,019$ ), при этом 3 (12%) женщины развили раннюю ПЭ, 4 (16%) - позднюю. В подгруппе женщин с развившейся ПЭ средний риск, по итогам скрининга, составил 1:29/1:11 и 6 из них получали аспирин (в дозировке 100 мг). В группе высокого риска заслуживают отдельного внимания следующие пациентки: 1 с вращением плаценты и 1 с антенатальной гибелью плода (в сроке 34 недели беременности). Если детально разбирать анамнез каждой женщины, то удивительным окажется то, что у пациентки с вращением предыдущие две беременности осложнились развитием тяжелой ПЭ, но в данную беременность развилось осложнение, характеризующееся избыточной инвазией трофобласта, таким образом, противоположное по патогенезу преэклампсии. У пациентки, у которой произошла антенатальная гибель плода, было несколько факторов риска развития ПЭ: данная беременность была первой, ей было 38 лет, она страдала от ХАГ и ожирения 2 ст. (ИМТ составил 37 кг/м<sup>2</sup>). В результате неосложненное течение беременности наблюдалось лишь у 9 из 22 женщин высокого риска, что также было значимо реже в сравнении с контрольной группой ( $p<0,0001$ ).

Срок родоразрешения в группе высокого риска был статистически значимо меньше по сравнению с контролем ( $p<0,0001$ ). Вероятно, это различие было связано с тем, что в данной группе 6 женщин были родоразрешены досрочно, что

в свою очередь стало причиной более низкой массы тела при рождении ( $p < 0,0001$ ) и оценки новорожденных по шкале Апгар на 1-й минуте ( $p = 0,033$ ), а также более поздней выписки детей из этой группы пациенток ( $p < 0,0001$ ).

Отдельно стоит отметить, что при оценке методов родоразрешения оказалось, что частота самопроизвольных родов была ниже, а оперативного родоразрешения - выше в группе высокого риска в сравнении с контролем. Что, возможно, также повлияло на более позднюю выписку женщин из стационара ( $p = 0,021$ ).

В нашем исследовании группа ранней умеренной ПЭ была малочисленна, несмотря на тщательный поиск пациенток. Мы полагаем, что это связано с тем, что тяжесть ПЭ при ее раннем дебюте практически во всех случаях прогрессивно нарастает. Еще в 2014 г. Американский колледж акушеров и гинекологов предложил исключить термин «умеренная» ПЭ, поскольку основной чертой этого грозного заболевания является его внезапное и быстрое прогрессирование. Так ученые хотели обратить внимание клиницистов на таких пациенток и повысить их настороженность. По мнению экспертов, следует заменить существующую классификацию на «ПЭ с тяжелыми симптомами» и «ПЭ без тяжелых симптомов». Сами названия исключают возможность «мягкого» течения ПЭ. Международное общество изучения гипертензивных расстройств во время беременности также поддерживает данные рекомендации [100, 132].

Полученные нами результаты также подтверждают непредсказуемость и сроки трансформации умеренной ПЭ в тяжелую.

В качестве возможных маркеров прогнозирования и ранней диагностики ПЭ мы исследовали пептидом мочи в динамике беременности.

Стоит отметить, что на данный момент не существует отдельной базы данных эндогенных пептидов мочи беременных женщин. Поэтому полученные нами данные были сравнены с базой пептидов мочи группы Н. Mischak для пациентов с 28 различными патологиями [133]. Около 50% пептидов из этой базы

также определялись в нашем эксперименте. Различие может быть связано с небольшой выборкой образцов в нашем случае и различием гендерного состава (у нас были только образцы беременных женщин).

Результаты нашего исследования позволяют утверждать, что анализ эндогенных пептидов мочи беременных женщин может быть использован для диагностики и прогнозирования ПЭ. Сравнение обнаруженных в моче пептидных маркеров ПЭ с ранее опубликованными результатами других групп продемонстрировали высокий уровень совпадения. Кроме того, предложены новые, ранее не известные маркеры тяжелой формы ПЭ.

Полученные нами данные во многом согласуются с результатами ранее проведенных исследований. Например, по результатам анализа пептидома сыворотки крови пациенток с ПЭ группой QiaoJun Wen была предложена панель из 19 пептидов, принадлежащих 6 белкам (13 фрагментов  $\alpha$ -цепи фибриногена I типа, 1 фрагмент SERPINA-1, 1 пептид аполипопротеина 1, 1 фрагмент ITIH4, 2 - кининогена-1, 1 - тимозина-B4). Значимость некоторых из них для диагностики преэклампсии была подтверждена нами при исследовании пептидома мочи. Так, среди маркерных пептидов присутствует фрагмент N-концевого участка SERPINA-1 - EDPQGDAAQKTDТ, обнаруженный также группой I. Buhimschi. В качестве маркерных в работе предлагается также большая группа пептидов фибриногена А. Фрагменты С-концевого участка (с 420 по 439 аминокислотные остатки) идентифицированы нами в моче, причем часть этих фрагментов присутствует как в контроле, так и в моче пациенток с ПЭ. Фрагменты N-концевого участка (с 20 по 34 аминокислотные остатки) более специфичны: пептиды SGEGDFIAEGGGVR и ADSGEGDFIAEGGGVR есть в моче только при тяжелой ПЭ, однако в моче выявляются лишь в единичных случаях.

Моча содержит огромное количество пептидов, некоторые из которых являются специфичными для различных патологических состояний. Группа H. Mischak подтвердила в большом многоцентровом исследовании (1990 пациентов) значительное повышение точности верификации риска развития хронической

болезни почек при использовании комбинации принятого в клинике теста и классификатора на базе пептидов мочи (273 пептида) [134].

К сожалению, предпринятые нами попытки комбинации результатов скрининга I триместра и пептидомного анализа мочи не повысили точность предикции ПЭ.

Как было показано в нашем исследовании, пациентки с ПЭ достоверно отличаются от контрольной группы составом пептидома мочи. Для групп, ассоциированных с преэклампсией (ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ), характерны 12 пептидов: 1 фрагмент коллагена, 1 фрагмент фибриногена, 1 фрагмент альфа-2-НС-гликопротеина и 9 фрагментов альфа-1-антитрипсина. Более того, при дальнейшем анализе были продемонстрированы различия в уровне определенных пептидов в группах умеренной, тяжелой ПЭ и контрольной. Так, при изучении степени представленности пептидов в моче была выделена группа из пептидов-фрагментов  $\alpha$ -цепи коллагенов (I и III типов),  $\alpha$ -1-антитрипсина, а также уромодулина, которая позволяет достоверно выделять пациенток с тяжелой ПЭ.

На основании полуколичественного анализа пептидома мочи также были выявлены различия в уровне определенных пептидов между группой пациенток с ХАГ и ГАГ. В результате была выделена панель пептидов, специфичных для ХАГ (16 пептидов) и ГАГ (15 пептидов). Пептиды, характерные для ХАГ и ГАГ, оказались в основном фрагментами коллагена, уромодулина и фибриногена.

При оценке чувствительности и специфичности выделенной группы пептидов в диагностике ПЭ оказалось, что площадь под кривой (AUC) для полученной панели выше, чем аналогичные параметры для стандартного диагностического маркера – соотношения sFlt-1/PlGF (0,824 против 0,637, соответственно).

Обнаруженные в нашем исследовании пептиды SERPINA1, специфичные для ПЭ и не встречающиеся при других гипертензивных нарушениях во время беременности, говорят о роли этого белка в патофизиологии данного заболевания.

Белок SERPINA-1 обширно представлен в плазме и является основным ингибитором сериновых протеаз в крови. SERPINA-1 синтезируется в печени, макрофагами, а также трофобластом [135]. Что интересно, было показано, что даже незначительное повышение его уровня в плазме связано с развитием артериальной гипертензии и повышенным риском сердечнососудистых заболеваний [136]. Одно из объяснений может заключаться в том, что, ингибируя активность калликреин-кининовой системы, ап-регуляция SERPINA-1 способствует активации ренин-ангиотензиновой системы, что приводит к системной вазоконстрикции и гипертензии [137].

Супрамолекулярные агрегаты SERPINA-1 с нарушенной конформацией недавно привели к становлению нового класса заболеваний под названием «серпинопатии» [138], которые характеризуются аккумулярованием агрегатов в гепатоцитах и нейронах, что ведет к поражению печени и энцефалопатии [139]. Высокая частота неврологических нарушений и нарушения функции печени у пациенток с ПЭ поддерживает идею о том, что фрагменты SERPINA-1 могут быть прямыми участниками патофизиологической манифестации данного синдрома.

Адекватная ингибиторная способность SERPINA-1 (альфа-1-антитрипсина, ААТ) необходима для предупреждения повреждения тканей и противовоспалительного эффекта [140]. Однако ввиду возможной неверной конформации данного белка при ПЭ, эта функция может быть нарушена.

Однако, нам не удалось обнаружить панель пептидов, способную выделить пациенток высокого риска развития ПЭ на ранних сроках беременности, вероятно, потому что пептидом мочи отражает клинические, а не патогенетические изменения. Как было показано, наша пептидная модель достигает достаточной точности прогнозирования ПЭ, начиная с 20 недель беременности, что согласуется с общепринятым определением ПЭ как заболевания, развивающегося после 20-й недели гестации. Другое возможное объяснение заключается в том, что математическая модель создана на основании специфичности пептидома мочи на этапе манифестации патологии (28-40 неделя),

а пептидом мочи является очень динамичной системой даже в случае физиологической беременности. Недавно было показано, что существуют «протеомные часы» беременности [141]. Протеом/пептидом динамически изменяется на протяжении всей беременности, и различные пептидные/протеомные профили точно и зеркально отражают определенные гестационные сроки.

Таким образом, проведенные нами исследования позволили прогнозировать ПЭ с 20 недели, а также проводить дифференциальную диагностику с гипертензивными расстройствами. Вместе с тем попытки объединения результатов скрининга I триместра с идентифицированной пептидной панелью с целью повышения точности прогнозирования ПЭ не привели к ожидаемым результатам. Последние работы, направленные на повышение предиктивной точности скрининга на ПЭ, все чаще говорят о необходимости многоэтапного подхода .

Принимая во внимание, что у 17 из 22 беременных в группе высокого риска имели место весомые факторы риска (ПЭ в анамнезе, ХАГ, врожденные тромбофилии (мутации прокоагулянтных факторов), мы считаем, что для оптимизации результатов скрининга I триместра целесообразно его проведение в 3 этапа:

- 1) Подробная оценка материнских факторов риска ПЭ, которые, согласно данным литературы, значимо повышают вероятность развития ПЭ, с тем, чтобы при наличии таковых
- 2) При наличии материнских факторов риска - проведение комбинированного скрининга в 11-13 недель (с обязательным измерением АД и оценкой пульсационного индекса в маточных артериях)
- 3) Проведение пептидомного исследования мочи в 20 нед беременности группе женщин высокого риска

## ВЫВОДЫ

1. Преэклампсия – гетерогенный синдром, для которого характерны непредсказуемость клинического течения и исходов беременности. Ранняя ПЭ в 80% случаев характеризуется тяжелым течением, ранняя умеренная ПЭ встречается в 20%, что объясняется быстрым прогрессированием в тяжелую форму. Максимальные значения протеинурии отмечались при поздней тяжелой ПЭ. ПЭ на фоне ХАГ характеризуется тяжелым течением, что в 45% является показанием к досрочному (до 34 нед) родоразрешению.

2. В группах ранней тяжелой ПЭ, ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ ПЭ в анамнезе встречалась достоверно чаще (40%, 35% и 35%, соответственно).

3. Синдром задержки роста плода ассоциируется с тяжелой формой ПЭ. Так, частота СЗРП при ранней тяжелой ПЭ составила 60%, при поздней тяжелой ПЭ-40%, при ПЭ на фоне ХАГ-35%.

4. Соотношение sFlt-1/PlGF было самым высоким в подгруппе ранней тяжелой ПЭ. Эти изменения, по-видимому, свидетельствуют о более выраженных плацентарных нарушениях в данной группе женщин. В группах ХАГ и ГАГ этот показатель был самым низким. Можно предположить, что адаптация гемодинамических показателей была наиболее сохранной в группе пациенток с ГАГ, в которой наблюдалась наибольшая частота «дипперов», согласно показателям СМАД

5. Для ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ специфичны 12 пептидов. Чувствительность и специфичность выявленной пептидной панели составила 93 и 91%%. При этом подгруппа из 6 пептидов - фрагментов  $\alpha$ -1-антитрипсина и коллагенов (I и III типов), а также уромодулина, позволяет со 100% диагностической значимостью идентифицировать развитие тяжелой ПЭ. Уровень пептидов SERPINA1 коррелирует со степенью тяжести ПЭ.

6. Проведение пептидомного анализа мочи в динамике способствует прогнозированию ПЭ и доклинической детекции развития ПЭ у пациенток с ГАГ или ХАГ.

7. Динамическое исследование пептидомного анализа мочи позволяет заблаговременно фиксировать тенденцию к нарастанию тяжести клинической симптоматики ПЭ. Идентификация женщин, у которых разовьется картина тяжелой ПЭ, способствует оптимизации сроков родоразрешения в целях предупреждения серьезных осложнений ПЭ (эклампсия, преждевременная отслойка плаценты, HELLP-синдром).

8. Динамический пептидомный анализ мочи с 20 недели имеет высокую чувствительность и специфичность в прогнозировании преэклампсии и может быть включен в алгоритм предикции ПЭ наряду с комбинированным скринингом I триместра.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оценке клинико-анамнестических факторов риска с акцентом на перенесенную ПЭ целесообразно выделить группу женщин для тщательного мониторинга с ранних сроков беременности с целью профилактики неблагоприятных исходов (потерь беременности, гипертензивных осложнений, СЗРП)

2. Учитывая, что среди гипертензивных расстройств беременных наиболее тяжелыми в плане исходов для женщины и новорожденного являются ранняя и поздняя тяжелая преэклампсия и преэклампсия на фоне ХАГ, рекомендуется направлять таких беременных в лечебно-профилактические учреждения 3 группы.

3. При наличии или развитии гипертензивного нарушения у беременной рекомендуется проведение серии повторных анализов пептидома мочи в целях доклинической диагностики ПЭ

4. При развитии симптомов ПЭ следует проводить пептидомный анализ мочи в динамике для выявления тенденции к нарастанию тяжести ПЭ

5. С целью оптимизации результатов скрининга I триместра целесообразно его проведение в 3 этапа:

(1) Подробная оценка материнских факторов риска развития ПЭ (ПЭ в анамнезе, ХАГ, врожденные тромбофилии высокого риска и т.д.)

(2) При наличии материнских факторов риска рекомендуется проведение комбинированного скрининга в 11-13 недель с обязательным измерением АД и оценкой пульсационного индекса в маточных артериях

(3) При выявлении высокого риска ПЭ ( $\geq 1:150$ ) рекомендуется проведение пептидомного исследования мочи в 20 нед беременности

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- A1AT:** альфа-1-антитрипсин
- АГ:** артериальная гипертензия
- АД:** артериальное давление
- АЛТ:** аланинаминотрансфераза
- АСТ:** аспартатаминотрансфераза
- ВЖК:** внутрижелудочковое кровоизлияние
- ГАГ:** гестационная артериальная гипертензия
- ГСД:** гестационный сахарный диабет
- ГРБ:** гипертензивные расстройства во время беременности
- ДАД:** диастолическое артериальное давление
- ИБС:** ишемическая болезнь сердца
- ИМТ:** индекс массы тела
- ИПФР:** инсулин-подобный фактор роста
- кДа:** килодальтон
- МВС:** мочевыделительная система
- МПК:** маточно-плацентарный кровоток
- мРНК:** матричная РНК
- ОАА:** отягощенный акушерский анамнез
- ПИ:** пульсационный индекс
- ПЭ:** преэклампсия
- РДС:** респираторный дистресс синдром
- САД:** систолическое артериальное давление
- СД:** сахарный диабет
- СЗРП:** синдром задержки развития плода
- СКВ:** системная красная волчанка
- СМАД:** суточное мониторирование артериального давления
- СПКЯ:** синдром поликистозных яичников
- ССС:** сердечно-сосудистая система
- УЗИ:** ультразвуковое исследование
- ФПК:** фето-плацентарный кровоток
- ХАГ:** хроническая артериальная гипертензия
- ХБП:** хроническая болезнь почек
- β-ХГЧ:** бета-субъединица хорионического гонадотропина человека
- ГО:** онтология генов
- МоМ:** кратное медианы
- PAPP-A:** ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы
- PlGF:** плацентарный фактор роста
- SERPINA-1:** специфический ингибитор протеаз, также известный как альфа-1-антитрипсин
- sFit-1:** специфический растворимый рецептор-1 для тирозинкиназы
- sVCAM-1:** молекула адгезии сосудистого эндотелия

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Khan K.S., Wojdyla D., Say L., Gülmezoglu A. M., Van Look P. F.* WHO analysis of causes of maternal death: A systematic review // *Lancet* - 2006. – Vol. 367. – P. 1066–1074.
2. *Kuklina E. V., Ayala C., Callaghan W. M.* Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States // *Obstet Gynecol* – 2009. – Vol. 113. – P. 1299-306.
3. *Raymond D., Peterson E.* A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia // *Obstet Gynecol Surv.* – 2011. – Vol.66. – P.497–506.
4. *Stubert J., Ullmann S., Dieterich M. u coavm.* Clinical differences between early- and late-onset severe preeclampsia and analysis of predictors for perinatal outcome // *J Perinat Med* – 2014. - Vol. 42, №5. – P.617-27.
5. *von Dadelszen P., Menzies J.M., Payne B. u coavm.* Predicting adverse outcomes in women with severe pre-eclampsia // *Semin Perinatol* – 2009. – Vol.33. – P.152–7.
6. *Kucukgoz Gulec U., Ozgunen F.T., Buyukkurt S. u coavm.* Comparison of clinical and laboratory findings in early- and late-onset preeclampsia // *J Matern- Fetal Neonat Med.* - 2013. – Vol. 26. – P.1228– 1233.
7. *Crispi F., Llurba E., Dominguez C. u coavm.* Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2008. - Vol. 31. – P. 303–309.
8. *Junus K., Centlow M., Wikstrom A.K. u coavm.* Gene expression profiling of placentae from women with early- and late-onset pre-eclampsia: down-regulation of the angiogenesis-related genes ACVRL1 and EGFL7 in early-onset disease // *Mol Hum Reprod.* – 2012. – Vol. 18. – P.146–155.
9. *Tranquilli A.L., Brown M.A., Zeeman G.G. u coavm.* The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) // *Pregnancy Hypertens.* – 2013. - Vol. 3. – P. 44–47.
10. *Khodzhaeva Z.S., Klimenchenko N.I., Kholin A.M. u coavm.* Clinical and pathogenetic features of early- and late-onset pre-eclampsia // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* - 2016. - V. 29, № 18. - P. 2980-2986.
11. *Parra-Cordero M., Rodrigo R., Barja P. u coavm.* Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2013. - Vol. 41. – P. 538–544.
12. *Cheng Y.W., Kaimal A.J., Bruckner T.A. u coavm.* Perinatal morbidity associated with late preterm deliveries compared with deliveries between 37 and 40 weeks of gestation // *BJOG.* - 2011. - Vol . 118, №2. – P.1446-54.

13. *Lisonkova S., Joseph K.S.* Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease // *Am J Obstet Gynecol.* – 2013. - Vol.209, №6. – P.544.e1-544.e12.
14. *Wright A., Wright D., Syngelaki A. u coavm.* Two-stage screening for preterm preeclampsia at 11-13 weeks' gestation // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018.
- 15.30. *Wright D., Rolnik D.L., Syngelaki A. u coavm.* Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin on length of stay in the neonatal intensive care unit // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. - Vol. 218, №6. – P.612-612.
16. *Klein J., Buffin-Meyer B., Mullen W. u coavm.* Clinical proteomics in obstetrics and neonatology // *Expert Rev Proteomics.* – 2014. – Vol.11, №1. – P.75-89.
17. *Decramer S., Gonzalez de Peredo A., Breuil B. u coavm.* Urine in clinical proteomics // *Mol. Cell. Proteomics.* - 2008. – Vol. 7. – P.1850–1862.
18. *Buhimschi I. A., Zhao G., Funai E. F. u coavm.* Proteomic profiling of urine identifies specific fragments of SERPINA1 and albumin as biomarkers of preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol.199. – P. 551.e1–551.e6.
19. *Chen G., Zhang Y., Jin X. u coavm.* Urinary proteomics analysis for renal injury in hypertensive disorders of pregnancy with iTRAQ labeling and LC-MS/MS // *Proteomics Clin Appl.* - 2011. - Vol.5, №5. – P.300-10.
20. *Серов В.Н., Ветров В.В., Воинов В.А.* Преэклампсия. – 2011. – С.1-254.
21. *Say L., Chou D., Gemmill A. u coavm.* Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis // *Lancet. Global Health.* – 2014. – Vol. 2, N 6. – P. 323-333
22. *Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унанян А.Л.* Преэклампсия и снижение материнской смертности в России // *Акушерство и гинекология : научно- практический журнал.* — 2018. — N 1. — С. 107- 111.)
23. *Sibai B., Dekker G., Kupferminc M.* Pre-eclampsia // *Lancet.* - 2005. – Vol. 365. – P. 785–799.
24. *Bilano V.L., Ota E., Ganchimeg T. u coavm.* Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia and its adverse outcomes in low- and middle-income countries: a WHO secondary analysis // *PLoS One* – 2014. – Vol.9, №3. – P.911-8.
25. *Barton J., Sibai B.* Prediction and prevention of recurrent preeclampsia // *Obstet Gynecol* – 2008. – Vol.112, №2. – P.359–72.
26. *Wright D., Syngelaki A., Akolekar R. u coavm.* Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history // *Am J Obstet Gynecol.* - 2015. – Vol. 213, №62. – P. 1-10.
27. *Duckitt K., Harrington D.* Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies // *BMJ.* – 2005. – Vol. 330. – P. 565–571.

28. Fisher K.A., Luger A., Spargo B.H., Lindheimer M.D. Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and remote prognosis// *Medicine (Baltimore)*. -1981. - Vol.60. – P.267–276.
29. Lykke J.A., Langhoff-Roos J., Sibai B.M. *u soavm.* Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother // *Hypertension* – 2009. – Vol. 53, №6. – P.944-51.
30. Davis E.F., Lazdam M., Lewandowski A.J. *u soavm.* Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review // *Pediatrics* – 2012. – Vol. 129. – P.1552-61.
31. Simmons R.A. Developmental origins of adult disease // *Pediatric Clinics of North America*. – 2009. – Vol.56, №3. – P.449–466.
32. Roberge S., Bujold E., Nicolaidis K.H. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis // *Am J Obstet Gynecol*. – 2018. - ; Vol. 218. – P.287-293.
33. Roberge S., Bujold E., Nicolaidis K.H. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage // *Am J Obstet Gynecol*. – 2018. - Vol. 218. – P.483-9.
34. Poon L.C., Wright D., Rolnik D.L. *u soavm.* Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history // *Am J Obstet Gynecol*. – 2017. - Vol.217, №5. – P.585-585.
35. Al-Rubaie Z.T.A., Askie L.M., Hudson H.M. *u soavm.* Assessment of NICE and USPSTF guidelines for identifying women at high risk of pre-eclampsia for tailoring aspirin prophylaxis in pregnancy: An individual participant data meta-analysis // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2018. – Vol. 229. – P. 159-166
36. Wright D., Tan M.Y., O’Gorman N. *u soavm.* Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia // *Am J Obstet Gynecol*. - 2018. - Vol. 18. – P. 32112-4.
37. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Преэклампсия в центре внимания врача-практика // *Акушерство и гинекология*. – 2014. - №6. – С. 4-10,
38. Холин А.М., Муминова К.Т., Нагоев Т.М. *u soavm.* Прогнозирование преэклампсии в первом триместре на основе клинико-анамнестических факторов, биомаркеров и 3D-энергетической доплеровской оценки васкуляризации плацентарного ложа // *Акушерство и гинекология*. – 2018. - №8.
39. Wright D., Akolekar R., Syngelaki A. *u soavm.* A competing risks model in early screening for preeclampsia // *Fetal Diagn Ther*. – 2012. – Vol. 32. – P. 171-178.
40. Pilalis A., Souka A.P., Antsaklis P. *u soavm.* Screening for pre-eclampsia and fetal growth

restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks gestation // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2007. – Vol. 29. – P. 135-40.

41. *Akolekar R., Zaragoza E., Poon L.C. u coaem.* Maternal serum placental growth factor at 11+0 to 13+6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol. 32. – P. 732-9.

42. *Poon L.C., Nicolaides K.H.* First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia // *Prenat Diagn.* – 2014. – Vol. 34, №7. – P.618-27.

43. *Roberts J.M., Hubel C.A.* The two stage model of preeclampsia: Variations on the theme // *Placenta.* – 2009. – Vol. 30. – P. 32-37.

44. *Lain K. Y., Roberts J. M.* Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia // *J Am Med Assoc/* - 2002. – Vol. 287, №24. – P. 3183-3186.

45. *Sircar M., Thadhani R., Karumanchi S.A.* Pathogenesis of preeclampsia // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2015. - Vol. 24. – P.131–138,

46. *Makris A, Thornton C, Thompson J u coaem.* Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1 // *Kidney Int.* – 2007. - Vol. 71. – P. 977–984.

47. *Burton G. J., Jauniaux E., Charnock-Jones D. S.* The influence of the intrauterine environment on human placental development [Review] // *Int J Dev Biol.* – 2010. – Vol. 54, №2-3. – P. 303-312.

48. *Pijnenborg R., Vercruyssen L., Hanssens A.* The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies // *Placenta.* – 2006. – Vol. 27, №9-10. – P. 939-958.

49. *Kaufmann P., Black S., Huppertz B.* Endovascular trophoblast invasion: Implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia // *Biol Reprod.* – 2003. – Vol.69. – P. 1–7.

50. *Brosens I.* A study of the spiral arteries of the decidua basalis in normotensive and hypertensive pregnancies // *J Obstet Gynaecol.* – 1964. - Vol.196. – P. 222–230.

51. *Ness R.B., Roberts J.M.* Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: A hypothesis and its implications // *Am J Obstet Gynecol.* – 1996. – Vol.175. - P. 1365–1370.

52. *von Dadelszen P., Magee L.A., Roberts J.M.* Subclassification of preeclampsia // *Hypertens Pregnancy.* – 2003. - Vol. 22. – P.143–148.

53. *Masuyama H., Segawa T., Sumida Y. и соавт.* Different profiles of circulating angiogenic factors and adipocytokines between early- and late-onset pre-eclampsia // *BJOG.* – 2010. – Vol. 117. – P.314–320.

54. *Espinoza J., Romero R., Mee Kim Y. u coaem.* Normal and abnormal transformation of the spiral arteries during pregnancy // *J Perinat Med.* – 2006. – Vol. 34. – P. 447–458.

55. *Amaral L.M., Cunningham M.W. Jr., Cornelius D.C., LaMarca B.* Preeclampsia: Long-term consequences for vascular health // *Vasc Health Risk Manag.* – 2015. – Vol. 11. – P. 403–415.

56. *Egbor M., Ansari T., Morris N. u coaem.* Pre-eclampsia and fetal growth restriction: how morphometrically different is the placenta? // *Placenta.* – 2006. – Vol. 27, №6-7. – P. 727-734.
57. *Egbor M., Ansari T., Morris N. u coaem.* Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction // *BJOG.* – 2006. – Vol.113, №5. – P. 580-589.
58. *Mustafa R., Ahmed S., Gupta A., Venuto R.C.* A comprehensive review of hypertension in pregnancy // *J Pregnancy.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 105-18.
59. *Valensise H., Vasapollo B., Gagliardi G., Novelli G.P.* Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 52. – P. 873–880.
60. *Norwitz E.R., Schust D.J., Fisher S.J.* Implantation and the survival of early pregnancy // *N Engl J Med.* – 2001. – Vol. 345, №19. – P. 1400-1408.
31. *Zhang P.* Decidual Vasculopathy in Preeclampsia and Spiral Artery Remodeling Revisited: Shallow Invasion versus Failure of Involution // *AJP Rep.* – 2018. – Vol.8, № 4. – P.241-246.
62. *Mihu D., Razvan C., Malutan A., Mihaela C.* Evaluation of maternal systemic inflammatory response in preeclampsia // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol.54 - № 2 – P.160-6.
63. *Southcombe J.H., Redman C.W., Sargent I.L., Granne I.* Interleukin-1 family cytokines and their regulatory proteins in normal pregnancy and pre-eclampsia // *Clin Exp Immunol.* – 2015. – Vol. 181 - № 3 – P.480-90.
64. *Moreno-Eutimio M.A., Tovar-Rodríguez J.M., Vargas-Avila K. u coaem.* Increased serum levels of inflammatory mediators and low frequency of regulatory T cells in the peripheral blood of preeclamptic Mexican women // *Biomed Res Int.* – 2014.
65. *Estensen ME, Grindheim G, Remme EW, u coaem.* Elevated inflammatory markers in preeclamptic pregnancies, but no relation to systemic arterial stiffness // *Pregnancy Hypertens.* – 2015. - Vol.5, № 4 – P. 325-9.
66. *Molvarec A., Czegle I., Szijártó J., Rigó J Jr.* Increased circulating interleukin-17 levels in preeclampsia // *J Reprod Immunol.* – 2015. – Vol.112 – P. 53-7.
67. *Cemgil Arikani D1., Aral M., Coskun A., Ozer A.* Plasma IL-4, IL-8, IL-12, interferon- $\gamma$  and CRP levels in pregnant women with preeclampsia, and their relation with severity of disease and fetal birth weight // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 25, № 9- P. 1569-73.
68. *Güven MA1, Coskun A, Ertas IE, u coaem.* Association of maternal serum CRP, IL-6, TNF-alpha, homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels with the severity of preeclampsia and fetal birth weight // *Hypertens Pregnancy.* – 2009. – Vol.28, № 2 – P. 190-200.
69. *Tosun M1, Celik H, Avci B u coaem.* Maternal and umbilical serum levels of interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in normal pregnancies and in pregnancies complicated

- by preeclampsia // *J Matern Fetal Neonatal Med.* - 2010. – Vol.23, № 8 – P.880-6.
70. *Mihălceanu E, Nemescu D, Gavriluț M u coavm.* The correlation between markers of systemic inflammation and angiogenic markers in Pre-eclampsia // *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* – 2015. – Vol. 119, №2 – P. 473-83.
71. *Udenze I, Amadi C., Awolola N., Makwe C.C.* The role of cytokines as inflammatory mediators in preeclampsia // *Pan Afr Med J.* – 2015. – Vol. 20 – P. 219.
72. *Mastrolia S.A., Mazor M., Holcberg G. u coavm.* The physiologic anticoagulant and anti-inflammatory role of heparins and their utility in the prevention of pregnancy complications // *Thromb Haemost.* – 2015. – Vol. 113, № 6. – P. 1236-46.
73. *Сидорова И.С., Нукитина Н.А.* Перспективы лечения преэклампсии // *Акушерство и гинекология.* – 2018, №6.
74. *Andraweera P.H., Dekker G.A., Jayasekara R.W. u coavm.* Polymorphisms in the inflammatory pathway genes and the risk of preeclampsia in Sinhalese women // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2015. - Vol 28, №1. - 5.
75. *Turpin C.A., Sakyi S.A., Owiredu W.K. u coavm.* Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia // *BMC Pregnancy Childbirth.* - 2015. – Vol.15 – P.189.
76. *Guerby P., Vidal F., Garoby-Salom S. и соавт.* Oxidative stress and preeclampsia: A review// *Gynecol Obstet Fertil.* – 2015. – Vol. 43, № 11. – P.751-6.
77. *Walsh S.W.* Maternal-placental interactions of oxidative stress and antioxidants in preeclampsia // *Semin Reprod Endocrinol.* – 1998. – Vol. 16, № 1 – P. 93-104.
78. *Hubel C.A.* Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia // *Proc Soc Exp Biol Med.* - 1999. - Vol. 222, №3. – P. 222-35.
79. *Guerby P., Vidal F., Garoby-Salom S. u coavm.* Oxidative stress and preeclampsia: A review // *Gynecol Obstet Fertil.* – 2015. – Vol.43, № 11 – P. 751-6.
80. *Wu F., Tian F.J., Lin Y., Xu W.M.* Oxidative Stress: Placenta Function and Dysfunction // *Am J Reprod Immunol.* – 2016. – Vol. 76, № 4. – P. 258–71.
81. *Sultana Z., Maiti K., Aitken J. u coavm.* Oxidative stress, placental ageing-related pathologies and adverse pregnancy outcomes // *Am J Reprod Immunol.* – 2017. – Vol.77, № 5.
82. *Mannaerts D., Faes E., Cos P. u coavm.* Oxidative stress in healthy pregnancy and preeclampsia is linked to chronic inflammation, iron status and vascular function // *PLoS One.* – 2018. - Vol. 13, №9.
83. *Tjoa M.L., Oudejans C.B., van Vugt J.M. u coavm.* Markers for presymptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction // *Hypertens Pregnancy* – 2004. – Vol. 23, №2 – P.171-89.
84. *Muñoz-Hernández R., Medrano-Campillo P., Miranda M.L. u coavm.* Total and Fetal Circulating

Cell-Free DNA, Angiogenic, and Antiangiogenic Factors in Preeclampsia and HELLP Syndrome // *Am J Hypertens* – 2017. - Feb 25.

85. *Allen R.E., Rogozinska E., Cleverly K. u coaem.* - Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* – 2014. - Vol.182 – P. 194-201.

86. *Stepan H., Kramer T., Faber R.* Maternal plasma concentrations of soluble endoglin in pregnancies with intrauterine growth restriction // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2007. – Vol. 92, №7. – P. 2831–2834.

87. *Tirumalai R.S., Chan K.C., Prieto D.R.A. u coaem.* Characterization of the Low Molecular Weight Human Serum Proteome // *Molecular & Cellular Proteomics Mcp* - 2003. - Vol. 2 – P.1096-1103.

88. *Hsu T.Y., Hsieh T.T., Yang K.D. u coaem.* Proteomic profiling reveals  $\alpha$ 1-antitrypsin,  $\alpha$ 1-microglobulin, and clusterin as preeclampsia-related serum proteins in pregnant women // *Taiwan J Obstet Gynecol* – 2015. – Vol. 54, №5. – P. 499-504.

89. *Park J., Cha D.H., Lee S.J. u coaem.* Discovery of the serum biomarker proteins in severe preeclampsia by proteomic analysis // *Exp. Mol. Med.* – 2011. – Vol. 43 – P. 427–435.

90. *Wen Q., Liu L.Y., Yang T. u coaem.* Peptidomic identification of serum peptides diagnosing preeclampsia // *PLoS ONE* - 2013. – Vol.8.

91. *Dai X., Song X., Rui C. u coaem.* Peptidome analysis of human serum from normal and preeclamptic pregnancies // *J Cell Biochem.* – 2017. - Apr 21. - [Epub ahead of print].

92. *Mary S., Kulkarni M.J., Malakar D. u coaem.* Placental Proteomics Provides Insights into Pathophysiology of Pre-Eclampsia and Predicts Possible Markers in Plasma // *J Proteome Res.* – 2017. – Vol.16, №2.

93. *Law K.P., Han T.L., Tong C., Baker P.N.* Mass spectrometry-based proteomics for pre-eclampsia and preterm birth // *Int J Mol Sci.* – 2015. – Vol.16, №5. – P.873-890.

94. *Myers J.E., Tuytten R., Thomas G. u coaem.* Integrated proteomics pipeline yields novel biomarkers for predicting preeclampsia // *Hypertension* – 2013. - Vol. 61. – P.1281–1288.

95. *Anand S., Bench Alvarez T.M., Johnson W.E. u coaem.* Serum biomarkers predictive of pre-eclampsia // *Biomark Med.* – 2015. – Vol.9, №6. – P.563-75.

96. *Kolialexi A., Tsangaris G.T., Sifakis S. u coaem.* Plasma biomarkers for the identification of women at risk for early-onset preeclampsia // *Expert Rev Proteomics.* – 2017. - [Epub ahead of print].

97. *Legge M., Duff G.B., Potter H.C., Hoetjes M.M.* Maternal serum alpha 1-antitrypsin concentrations in normotensive and hypertensive pregnancies // *J Clin Pathol.* – 1984. – Vol. 37. – P. 867–869.

98. *Cid M.C., Grant D.S., Hoffman G.S. u coaem.* Identification of haptoglobin s an angiogenic factor in sera from patients with systemic vasculitis // *J Clin Invest* – 1993. – Vol.91. – P.977-85.

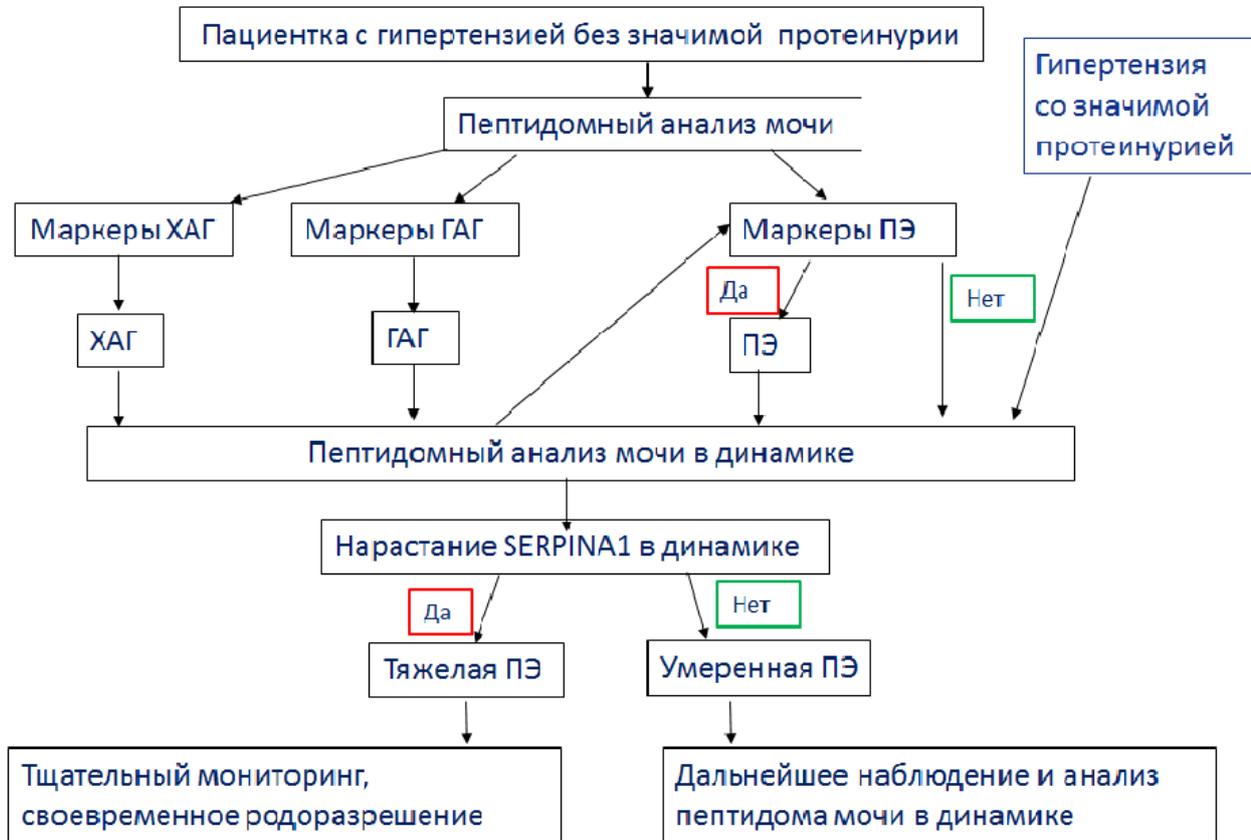
99. *Olsson M.G., Allhorn, M., Olofsson T., Akerström B.* Up-regulation of  $\alpha$ 1-microglobulin by hemoglobin and reactive oxygen species in hepatoma and blood cell lines // *Free Radic Biol Med.* – 2007. – Vol.42. – P.842–851.
100. Hypertension in pregnancy, developed by the Task Force on Hypertension in Pregnancy // *American College of Obstetricians and Gynecologists.* – 2014. - P.1-100.
101. *Carty D.M., Siwy J., Brennand J.E. u coaem.* Urinary proteomics for prediction of preeclampsia // *Hypertension* – 2011. – Vol. 57. – P. 561–569.
102. *Kononikhin A.S., Starodubtseva N.L., Bugrova A.E. u coaem.* An untargeted approach for the analysis of the urine peptidome of women with preeclampsia // *Journal of Proteomics.* - 2016. - V. 136.
103. *Buhimschi I.A., Nayeri U.A., Zhao G. u coaem.* Protein misfolding, congophilia, oligomerization, and defective amyloid processing in preeclampsia // *Sci Transl Med.* – 2014. – Vol. 6, №245. – P. 245-92.
104. *Hayden M. R., Tyagi S. C., Kerklo M. M., Nicolls M. R.* Type 2 diabetes mellitus as a conformational disease // *JOP* – 2005. – Vol.6. – P. 287–302.
105. *Kayed R., Head E., Thompson J. L. u coaem.* Common structure of soluble amyloid oligomers implies common mechanism of pathogenesis // *Science* – 2003. – Vol.300. – P. 486–489.
106. *McCarthy F.P., Adetoba A., Gill C. u coaem.* Urinary congophilia in women with hypertensive disorders of pregnancy and preexisting proteinuria or hypertension // *Am J Obstet Gynecol* – 2016. – Vol.215, №4. – P.464.e1-7.
107. *Yung H.W., Atkinson D., Campion-Smith T. u coaem.* Differential activation of placental unfolded protein response pathways implies heterogeneity in causation of early- and late-onset preeclampsia // *J Pathol* – 2014. – Vol.234. – P.262-76.
108. *Jonas S.M., Deserno T.M., Buhimschi C.S u coaem.* Smartphone-based diagnostic for preeclampsia: an mHealth solution for administering the Congo Red Dot (CRD) test in settings with limited esources // *J Am Med Inform Assoc* – 2016. – Vol.23. – P.166-73.
109. *Mary S., Kulkarni M.J., Malakar D. u coaem.* Placental proteomics provides insights into pathophysiology of pre-eclampsia and predicts possible markers in plasma // *J Proteome Res* – 2017. – Vol.16, № 2. – P.1050-1060.
110. *Aggeliki Kolialexi, Dimitrios Gourgiotis, George Daskalakis u coaem.* Validation of Serum Biomarkers Derived from Proteomic Analysis for the Early Screening of Preeclampsia // *Disease Markers* – 2015. – Vol. 2015. – P.4-11.
111. *Varaprasad Kolla, Paul Jenö, Suzette Moes u coaem.* Quantitative Proteomic (iTRAQ) Analysis of 1st Trimester Maternal Plasma Samples in Pregnancies at Risk for Preeclampsia // *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* – 2012. - Vol. 2012. – P.20-28.

112. Erez O., Romero R., Maymon E. *u soavm.* The prediction of late-onset preeclampsia: Results from a longitudinal proteomics study // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, №7.
113. Mary S., Patil G.V., Kulkarni A.V. *u soavm.* Dynamic proteome in enigmatic preeclampsia: an account of molecular mechanisms and biomarker discovery // Proteomics Clin Appl – 2012. – Vol.6. – P.79-90.
114. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В. *u soavm.* Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия" // клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2016.)
115. Rossing K., Mischak H., Dakna M. *и соавт.* Urinary proteomics in diabetes and CKD // J Am Soc Nephrol - 2008. – Vol. 19, №7. – P.1283-90.
116. Jantos-Siwy J., Schiffer E., Brand K. *u соавт.* Quantitative urinary proteome analysis for biomarker evaluation in chronic kidney disease. // J Proteome Res. -2008. - Vol. 8, №1. - P.7268-81.
117. von Zur Muhlen C., Schiffer E., Zuerbig P. *u соавт.* Evaluation of urine proteome pattern analysis for its potential to reflect coronary artery atherosclerosis in symptomatic patients. // J Proteome Res. – 2008. - Vol. 8, №1. – P. 335-45.
118. Стародубцева Н.Л., Бугрова А.Е., Кононихин А.С. *u соавт.* Возможность прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии по пептидному профилю мочи // Акушерство и гинекология. – 2016. - Vol. 06. – P. 46-52.
119. Shirokova V.A., Bugrova A.E., Starodubtseva N.L. *и соавт.* Qualitative and quantitative study of amyloid-like structures in urine of pregnant women with preeclampsia using diazo dyes. // PROTEIN SCIENCE – 2016. – Vol.26(SI). – P. 19-20. ,123-124.
120. Kouza M, Banerji A, Kolinski A. *u соавт.* Oligomerization of FVFLM peptides and their ability to inhibit beta amyloid peptides aggregation: consideration as a possible model// Phys Chem Chem Poligomerhys. – 2017. - Vol. 19, №4. – P.2990-2999.
121. Zimmerli LU, Schiffer E, Zürbig P. *u соавт.* Urinary proteomic biomarkers in coronary artery disease. // Mol Cell Proteomics. – 2008. - Vol. 7, №2. – P. 290-8.
122. Henseler J., Ringle C. M., Sinkovics R. R. The Use of Partial Least Squares Path Modeling in International Marketing. Advances in International Marketing // 2009. - Vol. 20. – P. 277-320
123. Hair J. F., Sarstedt M., Ringle C. M., Gudergan S. P. Advanced Issues in Partial Least Squares Structural Equation Modeling // PLS-SEM - 2018.
124. Klein J., Papadopoulos T., Mischak H., Mullen W. Comparison of CE-MC/MC and LC-MC/MC sequencing demonstrates significant complementarity in natural peptide identification in human urine// Electrophoresis. - 2013. - V. 35, №7. - P. 1060-4.

125. Broker M.E., Lalmahomed Z.S., Roest H.P. *u coasm.* Collagen Peptides in Urine: A New Promising Biomarker for the Detection of Colorectal Liver Metastases // PLoS ONE – 2013. - Vol. 8, №8. – P. e70918.
126. Bartsch E., Medcalf K.E., Park A.L., Ray J.G. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies // BMJ. – 2016. – Vol.353. – P. 1753.
127. Kattah A, Milic N, White W, Garovic V. Spot urine protein measurements in normotensive pregnancies, pregnancies with isolated proteinuria and preeclampsia // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2017. – Vol.313, №4. – P.418-424
128. Dong X, Gou W, Li C. *u coasm.* Proteinuria in preeclampsia: Not essential to diagnosis but related to disease severity and fetal outcomes // Pregnancy Hypertens. – 2017. – Vol. 8. – P.60-64.
129. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga P.I. *u coasm.* Clinical implementation of the sFlt-1/PlGF ratio to identify preeclampsia and fetal growth restriction: A prospective cohort study // Pregnancy Hypertens. – 2018. - Vol.13. – P.279-285
130. Herraiz I, Llurba E, Verlohren S. *u coasm.* Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PlGF Ratio in Singleton Pregnancies // Fetal Diagn Ther. – 2018. - Vol.43, №2. – P. 81-89.
131. Caillon H, Tardif C, Dumontet E. *u coasm.* Evaluation of sFlt-1/PlGF Ratio for Predicting and Improving Clinical Management of Pre-eclampsia: Experience in a Specialized Perinatal Care Center // Ann Lab Med. -2018. - Vol.38, №2.- P.95-101.
132. Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C. *u coasm.* The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis and management recommendations for international practice. - 2014. – P.1-60.
133. Joshua J. Coon, Petra Züribig, Mohammed Dakna *u coasm.* CE-MS analysis of the human urinary proteome for biomarker discovery and disease diagnostics // Proteomics Clin Appl. – 2008. - Vol.43, 2, №7-8. – P. 964.
134. Nkuipou-Kenfack E., Züribig P., Mischak H. The long path towards implementation of clinical proteomics: Exemplified based on CKD // Proteomics Clin Appl. – 2017. – Vol.11. – P.5-6.
135. Bergman D., Kadner S.S., Cruz M.R. *u coasm.* Synthesis of alpha 1-antichymotrypsin and alpha 1-antitrypsin by human trophoblast. // Pediatr Res. – 1993. - Vol.34, №3. – P. 312-7.
136. Engström G., Janzon L., Berglund G. *u coasm.* Blood pressure increase and incidence of hypertension in relation to inflammation-sensitive plasma proteins. // Thromb Vasc Biol. – 2002. - Vol.22, №12. – P.2054-8.
137. Schmaier A.H. The plasma kallikrein-kinin system counterbalances the renin-angiotensin system. // J Clin Invest. – 2002. - Vol.109, №8). – P.1007-9.

138. Lucas A., Yaron J.R., Zhang L. *u coasm.* Serpins: Development for Therapeutic Applications. // *Methods Mol Biol.* – 2018. - Vol.1826. – P.255-265.
139. Lomas D.A., Belorgey D., Mallya M. *u coasm.* Polymerisation underlies alpha1-antitrypsin deficiency, dementia and other serpinopathies. // *Front Biosci.* – 2004. - Vol. 9. – P. 2873-91.
140. Catarino C., Santos-Silva A., Belo L. *u coasm.* Inflammatory disturbances in preeclampsia: relationship between maternal and umbilical cord blood. // *J. Pregnancy* - 2012. - Vol.2012.
141. Nima Aghaeepour, Benoit Lehallier, Quentin Baca *u coasm.* A proteomic clock of human pregnancy // *Am J Obstet Gynecol.* 2018. - Vol.218, №3. – P.347.e1-347.e14.

### Алгоритм ведения пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности



### Алгоритм ведения беременности в группе женщин высокого риска ПЭ

